



Attualità in Diabetologia e Malattie Metaboliche: La posizione degli Esperti®

"Nuove soluzioni terapeutiche per il T1DM"

Coordinamento Scientifico: Stefano Del Prato, Giorgio Sesti

Daniela Bruttomesso

Unità Malattie del Metabolismo Università degli Studi Ospedale Civile di Padova

Raffaella Buzzetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale Università La Sapienza di Roma

Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento Università degli Studi di Chieti

Stefano Del Prato

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Pisa

Paolo Di Bartolo

Unità Operativa di Diabetologia Dipartimento di Malattie Digestive e del Metabolismo AUSL Provincia di Ravenna

Simona Frontoni

Dipartimento di Medicina dei Sistemi Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Roberto Miccoli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Pisa

Vol. 31, N. 3, settembre 2019
ALLEGATO

Giorgio Grassi

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo Città della Salute e della Scienza, Torino

Giorgio Sesti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università Magna Grecia, Catanzaro

Anna Solini

Dipartimento di Patologia Chirurgica Università degli Studi di Pisa

ⁱⁱ Diabete

Organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia

All	ega	to
-----	-----	----

Nuove soluzioni terapeutiche per il T1DM

Coordinamento Scientifico

Stefano Del Prato Giorgio Sesti

Comitato di Esperti

Daniela Bruttomesso, Raffaella Buzzetti, Agostino Consoli, Stefano Del Prato, Paolo Di Bartolo, Simona Frontoni, Roberto Miccoli, Giorgio Grassi, Giorgio Sesti, Anna Solini

Coordinamento Organizzativo



Sommario

5 Introduzione

Stefano Del Prato, Giorgio Sesti

- 6 Quali sono i vantaggi delle insuline "ultrarapide" nel trattamento del diabete tipo 1?
- 11 Quali sono i vantaggi delle nuove insuline basali nel trattamento del diabete tipo 1?
- Quali sono le indicazioni cliniche per l'utilizzo del CSII?
- 22 Come scegliere tra i vari tipi di microinfusore?
- **Qual è la differenza fra microinfusore e pancreas** artificiale?
- Esiste un ruolo per gli inibitori di SGLT-2 o di SGLT-1/2 come trattamento aggiuntivo del diabete tipo 1?
- ³⁶ Esiste un ruolo per gli agonisti del recettore di GLP-1 come trattamento aggiuntivo del diabete tipo 1?
- 42 Bibliografia

INTRODUZIONE

Stefano Del Prato, Giorgio Sesti

Non vi sono dubbi che la terapia insulinica rappresenti l'indispensabile cardine del trattamento del diabete mellito tipo 1. L'insulina, tra l'altro, fin dalla sua scoperta è stata oggetto di continue ricerche e sviluppo. Dall'insulina bovina si è passati a quella porcina e, successivamente, per ridurne l'immunogenicità, sono state sviluppate le insuline monocomponenti fino alle attuali insuline da DNA ricombinanti con una sequenza amminoacidica completamente sovrapponibile a quella umana. L'insulina è stata anche il primo ormone manipolato nella sua struttura per modificarne la farmacocinetica. Il tutto nel tentativo di fornire alle persone con diabete mellito migliori possibilità di ricostruire profili insulinemici più vicini a quelli fisiologici riducendone i possibili effetti avversi. In questo tentativo sono state recentemente introdotte nuove insuline sia rapide sia a lunga durata d'azione. Nel frattempo, altre soluzioni vengono attivamente ricercate soprattutto in seguito agli enormi avanzamenti della tecnologia, e sempre forti sono le aspettative di raggiungere l'obiettivo di un pancreas artificiale miniaturizzato e affidabile. Se l'insulina rimane, in tutte le soluzioni sopra accennate, la terapia cardine, nuove molecole potrebbero affiancarla nel tentativo di facilitarne l'impiego e migliorarne l'efficacia. Proprio per la complessità e la crescente aspettativa di poter disporre di una più efficace terapia del diabete tipo 1, ci è sembrato opportuno rivedere criticamente alcuni aspetti di tale problematica. Come è ormai tradizione dell'Expert Forum abbiamo convocato tra i maggiori esperti nazionali per poter fare il punto su quanto oggi è disponibile e, soprattutto, quanto ancora possiamo attenderci per il prossimo futuro.

QUALI SONO I VANTAGGI DELLE INSULINE "ULTRARAPIDE" NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 1?

La terapia insulinica basal-bolus nel DMT1 mira a sostituire la fisiologica secrezione di insulina e a raggiungere livelli target di HbA1c capaci di ridurre l'incidenza e rallentare la progressione delle complicanze correlate al diabete. Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida, Aspart, Glulisine e Lispro, sono stati sviluppati per controllare più efficacemente le escursioni glicemiche postprandiali rispetto all'insulina umana regolare, attraverso un inizio d'azione più rapido e una durata d'azione più breve.

Modifiche innovative delle formulazioni di insulina e dei metodi di somministrazione in grado di offrire profili di insulina ultraveloci mirano a migliorare ulteriormente il controllo glicemico della fase post-prandiale, accelerando l'assorbimento dell'insulina e la sua comparsa in circolo. I principali vantaggi che le insuline ultrarapide mirano ad ottenere nel trattamento del DMT1 sono:

- più efficace riduzione del picco glicemico post-prandiale
- maggiore riduzione dei livelli di HbA1c
- migliore inibizione della produzione epatica di glucosio
- · ridotta incidenza di ipoglicemie
- maggiore efficacia in gruppi selezionati di pazienti (bambini, anziani, donne in gravidanza)
- maggiore efficacia quando utilizzate nella pompa di infusione sottocutanea di insulina

Riduzione della glicemia post-prandiale e della HbA1c

L'insulina ultrarapida si colloca ancora più a ridosso della curva insulinemica del soggetto con normale funzionalità pancreatica rispetto agli analoghi rapidi attualmente a disposizione (1) (Fig. 1).

Tra le insuline ultrarapide disponibili annoveriamo la Fast Insulin Aspart (FIASP) già disponibile e l'insulina ultrarapida Lispro e la BioChaperone Lispro, in fase di sviluppo. La FIASP (2), già in commercio in Italia, è una formulazione di insulina Aspart modificata con l'aggiunta degli adiuvanti niacinamide (ammide della vitaminaB3) e Larginina (aminoacido). La niacinamide permette di ottenere un assorbimento iniziale più rapido dopo l'iniezione sottocutanea, mentre la L-arginina è utilizzata per la stabilizzazione della molecola.

L'insulina ultrarapida Lispro (3), ancora in fase di sviluppo, è stata formulata con due nuovi eccipienti: il treprostinil, che favorisce la vasodilatazione locale, e il citrato, che garantisce una maggiore permeabilità vascolare.

L'ultima di tale categoria di insuline è la BioChaperone Lispro (4) una formulazione ultrarapida dell'insulina Lispro che contiene il nuovo eccipiente BioChaperone BC222 (un oligosaccaride modificato con molecole naturali), capace di determinare una più rapida dissociazione dell'esamero, e il citrato per accelerare l'assorbimento dell'insulina Lispro dopo somministrazione sottocutanea (Fig. 2).

L'analisi delle curve insulinemiche permette di evidenziare che l'azione di queste insuline, durante i primi 30-60 minuti, inizia prima dell'insulina regolare Aspart (5). Lo studio ONSET 1 (6), ha confrontato FIASP con Aspart, usando l'insulina Detemir come basale. Alla 26ª settimana è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della glicemia post-prandiale alla prima e alla seconda ora nel gruppo trattato con FIASP rispetto al controllo. Nell'estensione dello studio a 52 settimane (7), la differenza tra le due insuline appare, però, dubbia, come testimoniato dall'ampia variabilità degli intervalli di confidenza (dopo due ore [95% CI: -1,11; 0,27], dopo un'ora [95% CI: -1,40; -0,43]). Tuttavia, sempre a 52 settimane, il profilo glicemico auto-monitorato su 9 punti risultava significativamente più basso nel gruppo FIASP rispetto al gruppo Aspart (EDT: -0,23 mmol/L; [95% CI: -0,46; -0,00]). Un'insulina molto rapida potrebbe fornire l'opportunità di somministrare l'insulina dopo l'assunzione del pasto. Peraltro, con la somministrazione postprandiale di FIA-SP, i livelli di HbA1c a 26 settimane, aumentavano. Permaneva, in ogni caso il beneficio di una maggiore flessibilità nell'orario di somministrazione, un aspetto che potrebbe essere di interesse per i pazienti ospedalizzati o per i bambini, nei quali non c'è certezza dell'orario del pasto o in situazioni in cui esista una difficoltà oggettiva a somministrare l'insulina al momento del pasto.

Nello studio ONSET 8 (8), con un disegno analogo (FIASP al pasto, Aspart al pasto, FIASP postprandiale), si è osserva-

Figura 1. Confronto tra i profili farmacocinetici delle insuline iniettabili, al momento del pasto, rispetto alla fisiologica curva insulinemica del soggetto con normale funzionalità pancreatica

Adattato da Home PD. Diabetes Obes Metab 2015

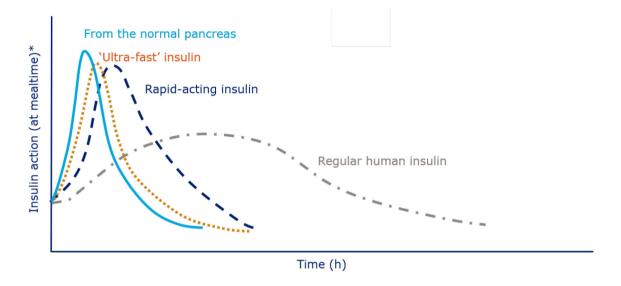


Figura 2. Principali caratteristiche degli analoghi ultrarapidi dell'insulina

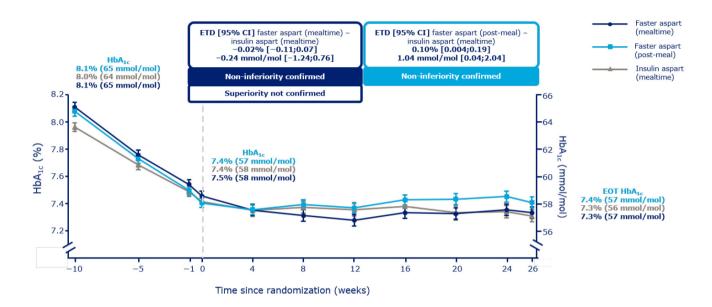
BIOCHAPERONE-LISPRO	ULTRA-RAPID LISPRO	FASTER ACTING ASPART
Insulin Lispro	Insulin Lispro	Insulin Aspart
Niacinamid faster hexamer dissociation	Treprostinil local vasodilation	Niacinamid faster hexamer dissociation
Citrate higher vascular permeability	Citrate higher vascular permeability	L-arginine stabilization

ta una completa sovrapponibilità delle curve glicemiche da attribuirsi, con ogni probabilità, alla diversa insulina basale impiegata nello studio (insulina Degludec). Il miglior controllo glicemico basale ha probabilmente limitato eventuali vantaggi, già osservati in studi precedenti, anche se veniva confermata la non inferiorità di FIASP rispetto ad Aspart. Nel momento in cui Aspart e FIASP venivano confrontate durante la somministrazione postprandiale, la seconda dimostrava una minore escursione glicemica (Fig. 3).

Gli studi ONSET hanno dunque evidenziato, in un caso, una differenza pari a 0,15% in termini di riduzione dei livelli di HbA1c, significativa per non inferiorità (p<0,0001), mentre a 52 settimane tale riduzione è risultata pari a 0,08% con FIASP rispetto a +0,01% con Aspart (p=0,0424). La proporzione di pazienti con valori di HbA1c<7% era simile nei due gruppi, mentre la percentuale di soggetti con valori al di sotto del 6,5% era numericamente ma non statisticamente maggiore nello studio ONSET 1.

Figura 3. Effetti sui livelli medi di HbA1c derivanti dall'utilizzo di FIASP al pasto, FIASP postprandiale e insulina Aspart al pasto nello studio ONSET 8 (impiego di Degludec come insulina basale). Differenza in termini di riduzione dei livelli di HbA1c significativa per la non-inferiorità (p<0.001) in entrambi i bracci di trattamento con FIASP

Adattato da Buse JB et al. DOM 2018



In conclusione, sebbene siano state osservate differenze in termini di riduzione della glicemia post-prandiale, non sono stati dimostrati vantaggi significativi in termini di riduzione della HbA1c.

Inibizione della produzione epatica di glucosio

Il razionale fisiologico per un possibile vantaggio di FIASP rispetto ai classici analoghi rapidi dell'insulina risiedono nella nozione che nel diabete mellito viene persa la secrezione rapida dell'insulina, che esercita un effetto specifico in termini di riduzione della produzione e patica di glucosio contenendo le escursioni glicemiche post-prandiali (1, 9, 10)(Fig. 4).

Per quanto non specificamente testato nel soggetto con DMT1, lo studio di Basu e colleghi (11), ha dimostrato una maggiore efficienza di FIASP nel sopprimere la produzione epatica di glucosio (0-30 min, 0-40 min, 0-60 min). In soggetti con DMT2, inoltre, FIASP mostrava un effetto maggiore sulla captazione periferica di glucosio e sull'inibizione della produzione di acidi grassi liberi. Peraltro, l'escursione glicemica post-prandiale non risultava significativamente diversa rispetto al placebo.

Riduzione delle ipoglicemie

Un possibile vantaggio dell'insulina FIASP potrebbe essere la riduzione del rischio di ipoglicemia.

Nello studio ONSET 8 (8) non è stata osservata una significativa differenza nel tasso di ipoglicemie severe o confermate ad eccezione di una significativa differenza a 3-4 ore dall'inizio del pasto nel gruppo in trattamento con FIASP rispetto a gruppo in trattamento con aspart regolare (0.72 [0.54; 0.96]; p=0.024). Una pooled analisi degli studi ON-SET 1 e 8 ha, invece, dimostrato un sostanziale vantaggio sulle ipoglicemie notturne (12). Nell'ONSET 1, inoltre, è stato osservato alla prima ora dopo il pasto un maggior numero di ipoglicemie severe o confermate con FIASP, mentre nello studio ONSET 8, superate le tre-quattro ore, l'andamento era invertito, con una maggiore frequenza di ipoglicemie con aspart regolare. Nello studio ONSET 8 (8), in cui è stata utilizzata Degludec come insulina basale, è stato mostrato complessivamente un minor numero di ipoglicemie con Faster aspart somministrata al pasto rispetto a insulina aspart mentre non è stata evidenziata alcuna differenza nel rischio di ipoglicemie tra FIASP postprandiale e insulina aspart al pasto (Fig. 5).

Figura 4. L'avvicinamento al profilo fisiologico dell'insulina potrebbe migliorare il controllo della glicemia postprandiale Adattato da Aronoff et al. Diabetes Spectr 2004; Gerich et al. Diabet Med 2010; Home. Diabetes Obes Metab 2015

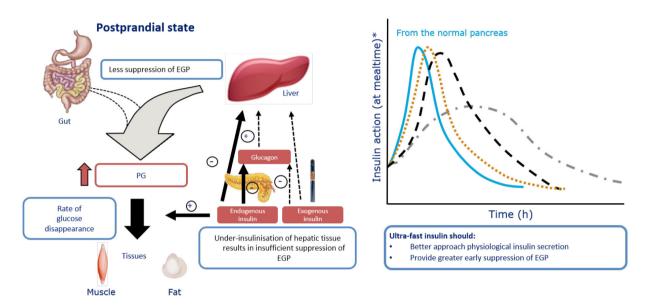
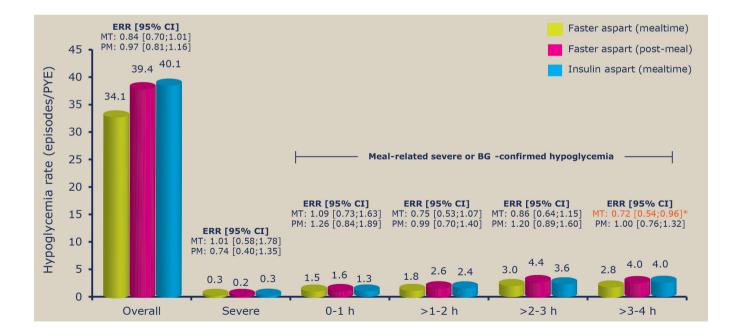


Figura 5. Effetto degli analoghi insulinici ultrarapidi sulle ipoglicemie gravi o confermate con misurazione della glicemia (*BG-confirmed*) durante 26 settimane di trattamento nello studio ONSET 8. (* p=0,024; ipoglicemia confermata con BG: valore PG<3,1 mmol / L (56 mg / dL))

Adattato da Buse JB et al. DOM 2018



Maggiore efficacia in gruppi selezionati

Le analisi condotte su gruppi selezionati di pazienti come bambini, anziani e donne in gravidanza, nell'ambito degli studi ONSET, non hanno mostrato differenze in termini di efficacia (13, 2, 14). Nell'anziano sia i profili di concentrazioni dell'insulina che l'effetto ipoglicemizzante sono risultati maggiori di circa il doppio per FIASP rispetto ad Aspart regolare (p<0,001 e p=0,002, rispetti-

Tabella I. Valutazione a 16 settimane degli episodi ipoglicemici trattamento-emergenti.

	Fa	st-acting i	nsulin asp	art	Insulin aspart			
	N	0/0	Е	R	N	0/0	Е	R
Severe or BG-confirmed	231	97,9	3.279	45,07	228	96,6	3.247	45,29
BG-confirmed	231	97,9	3.258	44,78	227	96,2	3.240	45,20
Severe	11	4,7	21	0,29	5	2,1	7	0,10
Excluding subjects with severe hypoglycaemic episodes during the run-in period								
Severe	8	3,4	11	0,15	5	2,1	7	0,10
Severe or BG-confirmed - satistical analysis			Estimated ratio		io	95& CI		

La definizione di ipoglicemie trattamento-emergenti indica eventi che hanno inizio fino a 24 ore dopo l'ultimo giorno di trattamento randomizzato ed esclude gli eventi che si verificano nel periodo di run-in (ipoglicemia confermata con BG: valore di PG<3,1 mmol/L (56 mg / dL).

1,00

Adattato da Klonoff D et al. Diabetes Technol Ther 2018; 20 (Suppl 1): A32-3

Fast-acting insukin aspart/insulin aspart

vamente) senza alcuna differenza rispetto a quanto osservato nei giovani-adulti. Attualmente non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di FIASP nella donna in gravidanza, mentre, in Italia, è in attesa di approvazione l'indicazione all'utilizzo in ambito pediatrico degli analoghi ultrarapidi.

Maggiore efficacia nell'impiego mediante pompa di infusione

Lo studio ONSET-5 (15) ha confermato la non inferiorità dell'insulina FIASP rispetto ad aspart regolare quando somministrate mediante pompa di infusione. FIASP non è risultata inferiore a aspart in termini di variazioni rispetto al basale di HbA1c (endpoint primario), mentre è stata superiore per i livelli di glicemia post-prandiale. Non vi era alcuna differenza nella frequenza di ipoglicemie gravi o confermate (HR,00 [0,85; 1, 16]) con un rischio maggiore di ipoglicemie severe o confermate entro la prima ora dall'inizio del pasto nel gruppo in trattamento con FIASP (1.25 vs 0.71 eventi/paziente per anno di esposizione; rate ratio 1.78 [95% CI: 1.15; 2.75]). Durante le 16 settimane dopo randomizzazione, la frequenza di ipoglicemie severe era aumentata di 3 volte rispetto al gruppo in

trattamento con aspart regolare (0.29 vs 0.10 eventi/paziente per anno di esposizione). La differenza nel numero di episodi di ipoglicemia grave tra FIASP e aspart regolare è risultata molto diversa tra quanto osservato nel periodo di trattamento (21 vs 7) e quello di *run-in* di 4 settimane (4 vs 0) (Tab. I).

0,85; 1,16

Un recente studio presentato all'EASD 2018 (16) ha confrontato l'insulina lispro ultrarapida e l'insulina lispro regolare, somministrate mediante pompa di infusione. I risultati hanno confermato un più rapido assorbimento dell'insulina ultrarapida al terzo giorno (effetto *Tamborlane*). Questi risultati suggeriscono di prestare una particolare attenzione all'efficacia clinica presente al terzo giorno, in ragione della maggior accelerazione nell'assorbimento degli analoghi ultrarapidi.

In conclusione, le evidenze relative all'utilizzo delle insuline ultrarapide nel trattamento del DMT1 suggeriscono una possibile maggiore riduzione della glicemia postprandiale, a fronte di un effetto complessivo (ad esempio sui livelli di HbA1c) confrontabile a quella ottenibile con le insuline rapide correnti. Un risultato simile è stato ottenuto in gruppi selezionati (bambini, anziani). Quando utilizzata per l'infusione continua sottocutanea di insu-

lina offre un'opportunità per migliorare le escursioni glicemiche dopo i pasti.

HIGHLIGHT

- Delle tre insuline ultrarapide messe a punto (Fast Insulin Aspart, Ultra-Rapid Lispro, BioChaperone Lispro), solo Fast-Aspart è attualmente disponibile in Italia
- Fast-Aspart ha dimostrato un effetto migliore sulla glicemia post-prandiale e non-inferiorità in termini di riduzione di HbA1c rispetto a Aspart
- L'uso di Fast-Aspart si associa a riduzione delle ipoglicemie notturne, ma ad aumento degli episodi di ipoglicemia nella prima ora dopo l'assunzione del pasto
- Gli analoghi ultrarapidi possono offrire una soluzione terapeutica per la somministrazione post-prandiale in gruppi selezionati come bambini (attualmente non ha l'indicazione in Italia), anziani e/o i pazienti ospedalizzati
- La somministrazione tramite microinfusore (CSII) si associa ad accelerato assorbimento dell'insulina ultrarapida, non inferiorità di efficacia per quanto riguarda il controllo della HbA1c e superiorità per quanto riguarda le escursioni glicemiche a 1 e 2 ore dal pasto a 12 settimane, senza differenze nel rischio di ipoglicemia
- Non sono disponibili dati sul rischio di chetoacidosi

QUALI SONO I VANTAGGI DELLE NUOVE INSULINE BASALI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE TIPO 1?

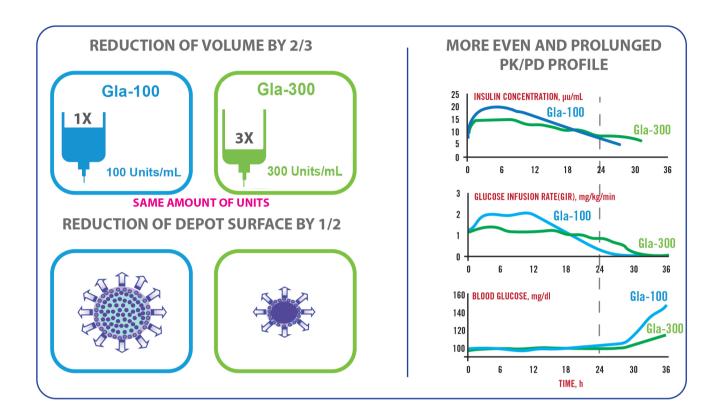
Negli anni 2000 si è registrato un cambiamento epocale nel trattamento del diabete mellito di tipo 1 (DMT1) con la disponibilità dell'insulina Glargine U100 (IGla U100) che ha determinato un miglioramento significativo nella terapia del DMT1, eliminando le problematiche relative al fenomeno alba, responsabile degli episodi di iperglicemia al mattino e a quelle relative al tardo pomeriggio, in virtù di una farmacocinetica (PK) di IGla U100 molto più vicina alla secrezione basale fisiologica di insulina. Le nuove insuline, entrate in commercio in tempi più recenti, quali Glargine U300 (IGla U300) e Degludec (IDeg), rappresentano un tentativo di migliorare ulteriormente efficacia e sicurezza della insulinizzazione basale nel DMT1.

Caratteristiche farmacologiche delle nuove insuline basali

Per quanto riguarda le caratteristiche di struttura, IGla presenta nella catena a la sostituzione di una glicina al posto di un'alanina e due residui in più di arginina nella catena b; tali proprietà fanno sì che questa insulina, una volta iniettata nel sottocute, cristallizzi, dando luogo alla formazione di microprecipitati dai quali vengono lentamente liberate piccole quantità di insulina. La principale differenza tra IGla U100 e IGla U300 risiede in una riduzione pari a 2/3 del volume di somministrazione di quest'ultima, con un'area di superficie inferiore del precipitato; IGla U300 è stata infatti disegnata inizialmente per i soggetti obesi/sovrappeso, con la possibilità di iniettare un volume inferiore di liquido rispetto all'insulina IGla U100 tradizionale (Fig. 6).

Non era atteso, tuttavia, il beneficio dovuto alla riduzione della superficie di scambio, con conseguente rallentamento dell'entrata in circolo dell'ormone. Questo ha indotto significative variazioni di farmacocinetica (PK) e

Figura 6. Caratteristiche farmacologiche di Glargine U-300 rispetto a Glargine U-100 Adattato da Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014; Becker RHA et al. Diabetes Care. 2014



farmacodinamica (PD): IGla U300, rispetto a IGla U100, presenta un profilo di concentrazione più piatto fin dalla prima somministrazione, e una maggiore permanenza in circolo nelle 24 ore dopo l'iniezione a differenza di IGla U100 (17-18).

Degludec è un analogo acilato dell'insulina come il predecessore Detemir (IDet), ma caratterizzato da un'emivita e una durata d'azione maggiori rispetto a quest'ultima. Degludec presenta alcune modifiche strutturali rispetto all'insulina endogena, che consistono nell'eliminazione della treonina in B30 e nell'acilazione del gruppo ε-amino di LysB29, ovvero l'aggiunta in posizione B29 di una catena di acido grasso di 16 atomi di carbonio collegato attraverso un acido glutammico spaziatore (19-21). Tali modifiche comportano un rilascio molto lento e con un'emivita particolarmente lunga. Sia IGla sia IDeg presentano nella loro struttura residui di zinco.

Glargine U300 vs Glargine U100

Lo studio multicentrico EDITION4 (22), randomizzato, aperto, a gruppi paralleli, della durata di 6 mesi di fase

III, ha reclutato pazienti con DMT1 al fine di paragonare l'efficacia e la sicurezza di Gla U300 rispetto a Gla U100, iniettate indifferentemente la mattina o la sera. La riduzione della HbA1c era simile nei due casi mentre, per quanto riguarda gli episodi di ipoglicemia, si è avuta una diminuzione significativa con Gla U300 rispetto a Gla U100 nelle prime otto settimane ma solo nella fascia notturna. Inoltre, si osservava un leggero incremento nella dose di insulina Gla U300 rispetto a Gla U100, mentre in tutti gli studi EDITION condotti in pazienti con T2DM la dose di Gla U300 è risultata più elevata del 15-17% rispetto a IGla U100.

Lo studio EDITION JP 1 (23) ha confrontato l'efficacia di Gla U300 e Gla U100 in pazienti giapponesi affetti da DMT1 (243 partecipanti per braccio), per una durata di sei mesi. Non è emersa differenza tra le due insuline per quanto riguarda la riduzione della Hb1Ac, ma, anche in questo caso si confermava una riduzione, nelle prime otto settimane dello studio, delle ipoglicemie sia severe sia confermate nel corso di tutte le 24 ore nel gruppo trattato con Gla U300 rispetto al controllo.

Degludec vs Glargine U100

Nello studio BEGIN BB T1D (24-25) sono stati reclutati pazienti adulti con DMT1, con HbA1c ≤10%, BMI≤35 kg/m², in trattamento da almeno un anno con terapia multiiniettiva, randomizzati 3:1 a ricevere il trattamento con Deg + Aspart vs Gla U100 + Aspart. Alla fine della fase principale dello studio, a 52 settimane, era previsto un periodo di washout di una settimana per consentire la misurazione degli anticorpi, durante il quale i partecipanti hanno ricevuto insulina NPH. Lo studio è stato quindi esteso fino a 105 settimane. Lo studio ha valutato HbA1c, glicemia a digiuno (FPG), episodi di ipoglicemie confermate e di ipoglicemie notturne. Non sono state osservate differenze significative tra le due insuline per nessuno di questi parametri ad eccezione delle ipoglicemie notturne che sono risultate meno frequenti con Deg rispetto a Gla U100 (p=0.02).

Lo studio BEGIN YOUNG 1 (26) ha confrontato l'efficacia di Deg e insulina Detemir in soggetti giovani con DMT1, stratificati i in tre gruppi di età (1-5, 6-11, 12-17 anni), mostrando una differenza significativa per quanto riguarda i valori di FPG e la frequenza degli episodi iperglicemia con associata chetosi, mentre non ha evidenziato alcuna differenza nei livelli di HbA1c e negli episodi di ipoglicemie notturne.

Infine, lo studio BEGIN di confronto tra Deg e Gla U100 ha mostrato che le differenze negli episodi di ipoglicemia nella fase di mantenimento erano ulteriormente pronunciate, con una riduzione della frequenza di ipoglicemia notturna nel gruppo Deg (27).

Glargine U300 vs Degludec

Due studi di confronto tra Gla U300 e Deg 100 hanno riportato risultati contrastanti nel profilo PK/PD. Lo studio di Bailey TS e colleghi (28), randomizzato, in doppio cieco, *crossover* ha reclutato soggetti tra i 18 e i 64 anni, con DMT1 da almeno un anno, in trattamento insulinico con dosi <1,2 U/kg/die, BMI 18 -30 kg/m² e livelli di C-peptide a digiuno <0,30 nmol/L. I pazienti, suddivisi in due coorti sulla base della dose di farmaco testata (0,4 U/kg/die e 0,6 U/kg/die), somministravano per 8 giorni Gla U300 al mattino nel primo periodo di trattamento seguito dalla somministrazione, nello stesso momento della giornata, di Deg nel secondo periodo, o viceversa. Alla fine di ciascun periodo di trattamento è stato condotto un *clamp* euglicemico. Nelle prime sei ore del *clamp*, la velocità di in-

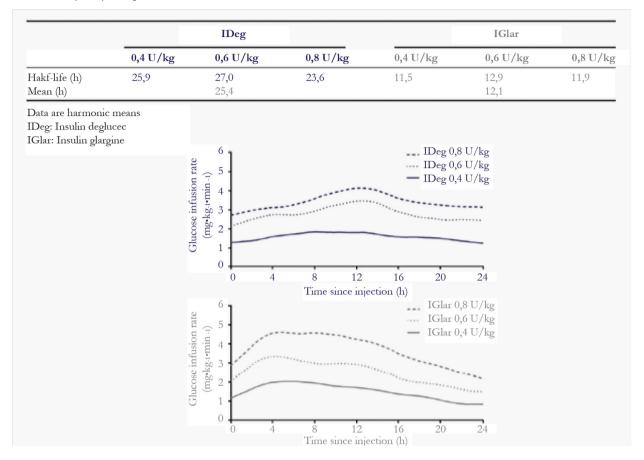
fusione del glucosio (GIR) era maggiore per Gla U300 alla dose di 0,4 U/kg/die rispetto a Deg, mentre il GIR di Deg era più elevato tra la sesta e la dodicesima ora. Il valore di GIR si stabilizzava, quindi, su valori simili nei tempi successivi. Per la dose più alta (0,6 U/kg/die) non sono state registrate differenze tra le due insuline. Gla U300 presentava un profilo più piatto rispetto a quello di Dege, a tutte e due le dosi, Gla U300 raggiungeva il plateau a 16 ore, seguito da un lento declino, mentre per Deg la massima concentrazione si è osservata a 10 ore. L'area sotto la curva (AUC) ha evidenziato differenze modeste tra le due insuline, con livelli più elevati di concentrazione dell'insulina Deg tra la sesta e la dodicesima ora per entrambi i dosaggi considerati dallo studio. Lo studio suggerirebbe, dunque, una minore variabilità (pari al 20%) nel profilo PD con Gla U300 rispetto a Deg alla dose di 0,4 U/kg. Inoltre, l'attività insulinica nelle 24 ore, misurata durante clamp euglicemico come AUC di GIR, è risultata minore con IGla U300 rispetto a IDeg alla dose di 0,4 U/kg.

Un secondo studio su PK/PD, condotto da Heise e colleghi (29), ha ottenuto risultati opposti a quelli di Bailey (28). Lo studio di tipo *crossover* in doppio cieco, randomizzato 1:1, ha reclutato soggetti adulti con DMT1 da più di un anno, con BMI tra 18,5 e 29 kg/m² e HbA1c≤9%. I pazienti sono stati trattati con un'unica dose pari a 0,4 U/Kg di Gla U300 o Deg per 12 giorni al termine del quale veniva PK/PD venivano stimate in corso di *clamp* euglicemico. Lo studio ha dimostrato una sostanziale differenza tra le due curve di concentrazione di insulina nei diversi intervalli di tempo considerati (Fig. 7).

La concentrazione di Deg appare costante nel tempo, mentre quella di Gla U300 subisce una riduzione alla sesta ora che persiste fino alla diciottesima ora, per poi subire un nuovo incremento. I risultati hanno, inoltre, mostrato una differenza significativa della AUC_{GIR} tra le due insuline, un effetto totale sul glucosio (GIR) e una riduzione della glicemia dalla seconda alla ventiquattresima ora più marcata per Deg rispetto a Gla U300.

Alla luce di tali risultati, gli Autori hanno concluso che Deg possiede un effetto da un punto di vista farmacodinamico superiore del 40% rispetto a Gla U300, una variabilità tra giorni quattro volte inferiore e una variabilità all'interno dello stesso giorno del 37% inferiore rispetto a IGla U300. La variabilità giornaliera era costantemente più bassa con Deg rispetto a Gla U300. Inoltre, Deg mostrava una distribuzione più stabile e uniforme nell'ef-

Figura 7. Emivita e profili di farmacodinamica delle insuline Degludec e Glargine in condizioni di steady state *Adattato da Heise T. Expert Opin Druq Metab Toxicol. 2015*



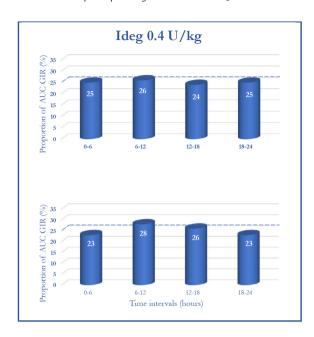
fetto di riduzione del glucosio nelle 24 ore rispetto a Gla U300 con una potenza superiore rispetto a quest'ultima del 30% (Figg. 8, 9).

Risultati così opposti potrebbero trovare una spiegazione nel diverso disegno sperimentale dei 2 studi. Lo studio di Bailey TS e colleghi (28) prevedeva un trattamento di otto giorni seguito da un washout di 10-28 giorni; l'obbiettivo dello studio era la valutazione della variabilità nel corso della giornata e del profilo PK/PD dei due farmaci. La formulazione di Deg utilizzata era di 100 U/ml e la somministrazione è avvenuta al mattino con un'iniezione del farmaco in addome. Lo studio di Heise T. e colleghi (29), invece, prevedeva un trattamento di 12 giorni ed un washout di 10-28 giorni; l'obbiettivo dello studio era la valutazione della variabilità da un giorno all'altro e la definizione del solo profilo PD dei due farmaci. In questo caso è stata utilizzata Deg 200 U/ml con somministrazione serale del farmaco nel tessuto sottocutaneo della coscia. Queste differenze sono state recentemente oggetto di un'accurata revisione che offre una visione completa dei vantaggi e svantaggi dei dati di farmacologia clinica così ottenuti (30).

Lo studio SWITCH 1 (27) è stato condotto su 501 pazienti adulti con DMT1, in regime basal-bolus (NPH o Det OD/BID + 2-4 boli di insulina rapida) o in trattamento con microinfusore (CSII), con valori di HbA1c≤10%, BMI≤45 kg/ m². In questo studio di tipo cross-over, in doppio cieco, con randomizzazione 1:1 con Deg in confronto a Gla U100, i pazienti sono stati sottoposti ad un primo trattamento di 32 settimane (16 settimane per la titolazione + 16 settimane di mantenimento) con Deg o Gla U100 e viceversa nelle successive 32 settimane. Per quanto concerne le ipoglicemie, sono state identificate quattro categorie: non-ipoglicemia, ipoglicemia asintomatica, ipoglicemia sintomatica ed ipoglicemia grave. I risultati hanno mostrato nel periodo di mantenimento con Deg una significativa riduzione delle ipoglicemie notturne (-6%), delle ipoglicemie gravi (-35%) e delle ipoglicemie sintomatiche (-11%) rispetto al trattamento con Gla U100. Considerando l'intero periodo di trattamento la riduzione delle ipogli-

Figura 8. Distribuzione dell'effetto ipoglicemizzante delle insuline Degludec e Glargine nel corso delle 24 ore, in condizioni di steady-state

Adattato da Heise et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015



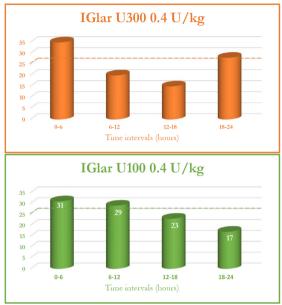
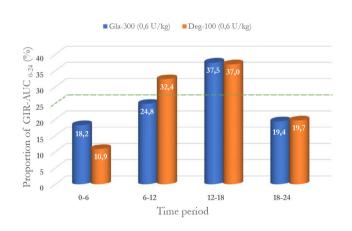
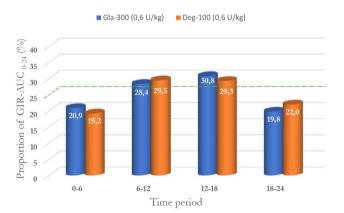


Figura 9. Distribuzione dell'attività di Glargine U300 e Degludec U-100 nel corso di 24 ore alla dose di 0.4 UI/Kg/die, in condizioni di steady-state

Adattato da Lane W. J Am Med Assoc. 2017





cemie con Deg è risultata di entità inferiore ma pur sempre rilevante rispetto a Gla U100: -26% delle ipoglicemie gravi, -25% delle ipoglicemie notturne gravi o sintomatiche, -6% delle ipoglicemie gravi o sintomatiche. Inoltre, non sono stati evidenziati effetti di minor sicurezza nel passaggio da altri regimi insulinici o dal microinfusore a IDeg.

In conclusione, le nuove insuline basali Deg e Gla U300 hanno maggiore durata d'azione con un beneficio clinico legato alla riduzione delle ipoglicemie notturne rispetto a Gla U100. Le nuove insuline sembrano avere anche un minor effetto sull'aumento di peso rispetto a Gla U100 L'utilizzo di IGla nella formulazione U300 richiede un incremento della dose di insulina basale del 15% circa, Infine, per quel che riguarda gli effetti sulla variabilità glicemica, Bailey TS. e colleghi (28) hanno dimostrato una riduzione del 20% della variabilità intra-giornaliera con Gla U300 alla dose di 0.4 U/kg rispetto a Deg, mentre Hei-

se T. e colleghi (29) hanno mostrato che la variabilità da inter-giornaliera di Gla U300 è maggiore del 37% rispetto a quella di Deg.

Nell'insieme queste caratteristiche possono fornire un ulteriore opportunità nel trattamento del DMT1 ma è bene ricordare come molte sono le variabili, incluso il consumo di carboidrati o la *compliance* del paziente, in grado di incidere in maniera talmente significativa da rendere sottili le differenze osservate negli studi.

HIGHLIGHT

- L'insulina Glargine U100 ha determinato un miglioramento sostanziale nel trattamento del DMT1
- Le nuove insuline Degludec e Glargine U300 sono caratterizzate da una maggiore durata d'azione e una minore variabilità glicemica rispetto a Glargine U100
- Gli studi EDITION con Glargine U300 hanno dimostrato una non inferiorità rispetto a Glargine U100 nel ridurre i livelli di HbA1c a sei mesi, ma con una dose superiore del 15% rispetto a Glargine U100 e una riduzione delle ipoglicemie notturne limitata alle prime otto settimane
- Gli studi BEGIN hanno dimostrato la non inferiorità di Degludec rispetto a Glargine U100 nella riduzione di HbA1c e una riduzione delle ipoglicemie notturne
- Gli studi che hanno confrontato i profili PK/PD di Glargine
 U300 e Degludec hanno prodotto risultati contrastanti
- Gli studi clinici BRIGHT, condotto su pazienti con DMT2, e SWITCH, condotto su pazienti con DMT1, hanno dimostrato una minor tendenza al rischio di ipoglicemie notturne con Degludec rispetto a Glargine U300

QUALI SONO LE INDICAZIONI CLINICHE PER L'UTILIZZO DEL CSII?

Fino al 2002 lo scenario della terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore (Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) era legato a studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche e meta-analisi che confrontavano l'utilizzo o meno del CSII, nel tentativo di valutarne gli eventuali benefici, con risultati spesso contraddittori (31). Oggi, sono disponibili maggiori opzioni terapeutiche, ciascuna delle quali trova indicazione in pazienti diversi l'uno dall'altro per quanto manchino informazioni dettagliate di confronto.

In base all'indagine pubblicata da Bruttomesso e collaboratori, in Italia, nel 2013 i soggetti con DMT1 in trattamento con CSII erano circa 10,000 di cui l'81% di età adulta, di sesso femminile per il 57%. Il 61% di questi soggetti utilizzava un microinfusore convenzionale e il restante un sistema con sensore (sensor-augmented pump, SAP) (32). L'impiego di CSII permetteva il raggiungimento del target glicemico in misura superiore del 6% di pazienti rispetto al trattamento con dosi multiple di insulina (MDI). Di interesse è il rilievo che questo vantaggio era simile nei due sessi, soprattutto alla luce del fatto che le donne raggiungono meno frequentemente l'obiettivo di HbA1c rispetto agli uomini nonostante un trattamento che generalmente risulta essere più intensivo e più precoce.

Il rapporto costo-efficacia del trattamento con CSII rispetto a MDI è stato oggetto di uno studio (33) pragmatico, multicentrico, randomizzato nel quale i partecipanti allo studio, dopo addestramento strutturato sulla terapia insulinica flessibile, sono stati randomizzati a terapia con CSII o MDI. I soggetti in trattamento con CSII hanno utilizzato un dispositivo estremamente evoluto (Medtronic Paradigm Veo) con insulina aspart, mentre i soggetti in terapia con MDI sono stati trattati con analoghi dell'azione rapida e lenta. Lo studio non ha dimostrato differenze significative sui livelli di HbA1c anche se l'analisi per protocol dimostrava un miglioramento con CSII con una differenza di HbA1c pari a 0,36%. L'analisi del rapporto costo-efficacia del CSII non ha mostrato alcun beneficio a fronte, comunque, di un miglioramento significativo

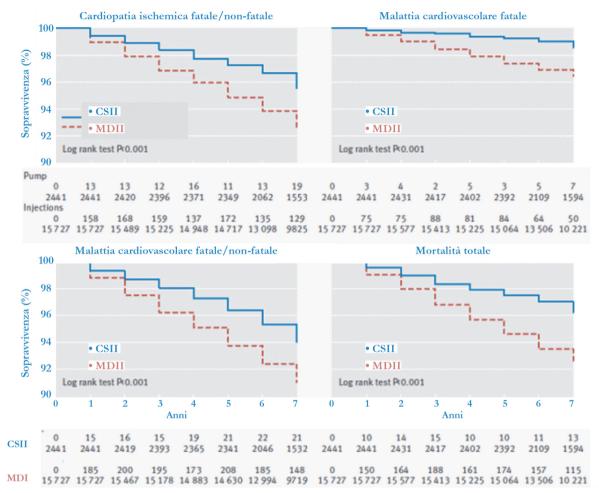
della qualità di vita e di altri *outcome* relativi al paziente (*patient related outcomes*). Il rapporto costo-efficacia dell'utilizzo del CSII in donne in gravidanza è stato oggetto anche di una revisione Cochrane (34) senza che si evidenziassero differenze significative rispetto al trattamento MDI. È peraltro, opportuno ricordare che questa revisione non ha considerato i sistemi più recenti ed avanzati di CSII con un costo minore.

In modo analogo una revisione sistematica e meta-analisi (35) ancor più recente non ha evidenziato un vantaggio della terapia con CSII rispetto a MDI nella popolazione pediatrica (differenza pari a 0,17). Viceversa, nella popolazione adulta con DMT1, il trattamento CSII comportava una differenza significativa di HbA1c pari allo 0,30% rispetto alla terapia convenzionale. Lo studio di DeVries e colleghi (36) è il solo che ha riportato un vantaggio sostanziale a favore dell'utilizzo del CSII, ma gli Autori della meta-analisi hanno suggerito cautela nell'interpretazione dei risultati di questo studio trattandosi di un dato isolato ottenuto in soggetti con un valore di HbA1c al momento del reclutamento nello studio ben più alto (>9%) rispetto a valori medi di 7,5% dei soggetti reclutati negli altri studi. L'esclusione di questo studio dalla meta-analisi risultava in una pressoché completa sovrapposizione dell'effetto sul controllo glicemico ottenuto con CSII o MDI. Se dal punto di vista meta-analitico, tale conclusione è accettabile, dal punto di vista clinico pare un non senso escludere dall'analisi l'unico studio che ha reclutato soggetti le cui caratteristiche cliniche sono le più vicine al paziente che tipicamente viene avviato alla terapia con CSII, ovvero i soggetti con gradi più severi di iperglicemia.

Come indicato da Pickup (37) gli studi randomizzati e controllati di confronto tra CSII vs MDI, hanno spesso considerato soggetti non selezionati, che non necessariamente rappresentano le problematiche di miglioramento del controllo glicemico o di riduzione degli episodi di ipoglicemia tipiche di soggetti del mondo clinico reale. Ad esempio, la meta-analisi eseguita su tutti gli studi di confronto CSII vs MDI non evidenzierebbe alcun vantaggio in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia severa. Peraltro, se in tale analisi venissero inclusi solo studi eseguiti su pazienti per i quali il rischio di ipoglicemia rappresenta il vero problema clinico, ovvero pazienti con una frequenza elevata di ipoglicemia, il risultato del-

Figura 10. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier in 18.168 pazienti con diabete tipo 1 trattati con terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore (CSII) o mediante terapia multi-iniettiva (MDI)

Adattato da Steineck I. BMJ. 2015



la meta-analisi potrebbe evidenziare un netto vantaggio con CSII.

Una accurata selezione del paziente è, quindi, di estrema rilevanza. In altre parole, l'avvio del paziente alla terapia con CSII deve essere soppesato attentamente identificando i soggetti con chiara evidenza di necessità di miglioramento del controllo glicemico o di riduzione del rischio di ipoglicemia.

Lo studio di Karges B. e colleghi (38) è uno dei primi studi osservazionali, in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, che ha utilizzato come approccio valutativo il propensity score matching (PSM) con l'obiettivo di garantire una più solida confrontabilità delle popolazioni studiate. Lo studio dimostra un vantaggio a favore di CSII in termini di qualità del controllo glicemico, della riduzione

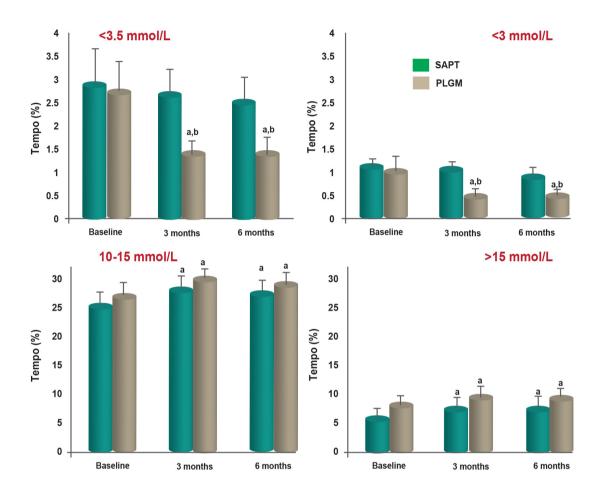
del rischio di ipoglicemia severa e coma ipoglicemico, di chetoacidosi diabetica e chetoacidosi severa.

Il registro nazionale svedese del diabete ha tentato di confrontare la terapia con CSII rispetto a quella MDI in una popolazione sufficientemente rappresentativa delle persone con DMT1, con l'obiettivo di valutare di questo approccio terapeutico sul rischio cardiovascolare e sulla mortalità (39) dimostrando un sostanziale beneficio per il trattamento con CSII (Fig. 10).

Quando si analizzano i soggetti con un ridotto numero di eventi ipoglicemici (1-2 episodi nel corso del follow-up) non si riesce a distinguere un vantaggio del trattamento con CSII. Al contrario, se vengono presi in considerazione i soggetti con più di 3 episodi di ipoglicemia severa, allora si rende evidente il vantaggio di CSII.

Figura 11. Tempo trascorso in ipoglicemia (glicemia/sensore <63 mg/dl e <54 mg/dl) e iperglicemia (glicemia/sensore 180-270 mg/dl e >270 mg/dl). **A.** differenza rispetto al basale, p<0.005; **B.** differenza tra gruppi, p<0.005.

Adattato da Abraham MB. Diabetes Care. 2018



Uno dei problemi degli studi di confronto tra CSII e il MDI può essere rappresentato da un bias iniziale di scelta dei soggetti da inserire nello studio. Il paziente assegnato al trattamento con CSII potrebbe essere particolarmente attento ai vantaggi della tecnologia o, dall'altro lato, avere poca dimestichezza e volontà a interagire con la stessa tecnologia. Nel tentativo di minimizzare questi effetti, lo studio di Bergenstal e colleghi (40) ha provveduto, prima della randomizzazione a garantire in tutti i soggetti reclutati un processo educazionale estremamente rigoroso e codificato per una accurata conta dei carboidrati e gestione della terapia insulinica (con MDI o SAP). L'analisi complessiva della popolazione totale, adulta e pediatrica, dimostrava la superiorità di SAP in termini di controllo glicemico a parità episodi di ipoglicemia.

I microinfusori più recenti integrano il monitoraggio continuo della glicemia e CSII. Questi dispositivi sono

dotati di un algoritmo in grado di sospendere l'infusione di insulina quando i livelli di glicemia scendono sotto una soglia stabilita (sistema LGS) o, addirittura, anticipare la sospensione di erogazione di insulina in caso di previsione di ipoglicemia incombente (sistema PLGS) (41). In uno studio (42) nel quale sono stati reclutati 95 pazienti, adulti e bambini con DMT1 già in trattamento con CSII da almeno 6 mesi, con HbA1c≤8,5% e storia di ipoglicemia asintomatica, è stato dimostrato che, con SAP integrata con sistema LGS, gli episodi di ipoglicemia severa si azzeravano a fronte della persistenza di ipoglicemia severa nei soggetti con la sola CSII. In uno studio più recente (43) che ha reclutato soggetti adolescenti con DMT1 già in trattamento con CSII non sono state evidenziate differenze significative in termini di riduzione di HbA1c con solo CSII SAP rispetto al CSII SAP integrato con sistema. Peraltro, l'uso SAP integrata con l'algoritmo di sospensione

Figura 12. Analisi costo-efficacia della terapia con SAP vs CSII in pazienti con diabete tipo 1: esperienza italiana Adattato da Roze S. 9th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. 2016.

Pazienti adulti con DMT1 Metodologia ed Analisi - Coorte con rischio ipoglicemia (coorte IPO) - Utilizzo Cores Diabetes Model - Coorte con HbcA1c >target (media 8,1%)-coorte IPER - Prospettive: SSN e società - Orizzonte temporale: lifetime SAP vs CSII Guardian Sensor 3 Infusion site Insulin pump with hybrid closed loop technology Insulin pump with hybrid closed le Ipoglicemie severe **Ipoglicemie** severe - CSII: 2,2 episodi/100 pazienti anno - CSII: 2,6 episodi/100 pazienti anno di ipoglicemie - SAP: 0 severe in entrambi i bracci di trattamento △ costo trattamento annuale: SAP vs CSII: 3.951,25 Riduzione della HbA1c: - SAP: 0.6% - CSII: 0.1% △ costo trattamento annuale: SAP vs CSII: 3.951.25

predittivo (PLGS) si associava ad una significativa riduzione del rischio di ipoglicemia (Fig. 11).

Lo studio *Tandem Diabetes Care* (44) ha valutato l'efficacia e la sicurezza del CSII *t:slim X2* con *Basal IQ* integrato con sensore *Dexcom G*5 e sistema PLGS in 103 soggetti con DMT1, di età compresa tra 6 e 72 anni con valori medi di HbA1c pari a 7,3%. I risultati hanno mostrato un vantaggio in termini di riduzione del rischio di ipoglicemia con il dispositivo integrato rispetto alla sola SAP.

Un'analisi di costo-efficacia di confronto MDI rispetto a CSII (45) è stata eseguita in una coorte di soggetti con valori di HbA1c medi pari a 8.95%. L'analisi ha dimostrato un rapporto costo-efficacia favorevole di CSII con un valore superiore al valore soglia italiano di 60.000 €/QALY. Un'altra analisi ha confrontato il rapporto costo-efficacia di SAP rispetto a CSII (46). Lo studio ha considerato due coorti di soggetti con DMT1: una costituita da pazienti a maggior rischio di ipoglicemia e con HbA1c media pari a 7,3%, l'altra di soggetti con modesto controllo glicemico con livelli di HbA1c medi pari a 8,1% (Fig. 12).

Nei soggetti con aumentato rischio di ipoglicemia, SAP diviene costo-efficace per effetto di una scomparsa di episodi di ipoglicemia a zero rispetto al persistere di 2,2 episodi/anno/100 nei soggetti con solo CSII. Nella coorte di soggetti con modesto controllo glicemico il rapporto costo-efficacia diventa positivo per effetto di una riduzione di HbA1c pari a 0.6%, rispetto al miglioramento di 0.1% con CSII. In ogni caso, CSII è costo-efficace rispetto a MDI (47-48).

I costi, soprattutto iniziali, e la già citata necessità di una attenta identificazione dei soggetti da avviare con maggiore sicurezza di ottenere un risultato che sia in linea con un rapporto costo-efficacia ha portato vari organismi e agenzie a stilare linee di indirizzo per un impiego appropriato della tecnologia nella gestione del DMT1, così come è avvenuto, per esempio, in Emilia-Romagna.

Linee di indirizzo della regione Emilia-Romagna per l'utilizzo appropriato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e la gestione nel DM

La regione Emilia-Romagna ha individuato chiare linee di indirizzo (49) per l'uso dei dispositivi per il controllo del diabete mellito basata su una corretta selezione dei pazienti. Secondo tali linee, l'indicazione al CSII deve prevedere pazienti già in terapia MDI, con monitoraggio della glicemia almeno quattro volte al giorno, seguiti presso centri di diabetologia dedicati, già sottoposti a un programma di educazione terapeutica strutturata e che, nonostante tutto questo, continuino a presentare un controllo glicemico non soddisfacente (Hb1Ac>8%), oppure presentino documentati episodi di ipoglicemie ricorrenti che interferiscano con la qualità della vita e/o sperimentino episodi di ipoglicemia severa (>1 episodio/ anno). Infine, CSII è raccomandato nella donna con DMT1 in fase di programmazione della gravidanza che non riescano a raggiungere il target terapeutico, oppure nella donna diabetica in gravidanza nel caso in cui, a giudizio del team multidisciplinare, CSII possa rappresentare una "terapia di salvataggio", in virtù di un più rapido e sicuro raggiungimento dei tarqet glicemici.

Le principali indicazioni all'utilizzo della SAP riguardano pazienti con inadeguato compenso glicemico (HbA1c>8%), con sindrome da ipoglicemie inavvertite, documentati episodi di ipoglicemia ricorrente che interferiscano negativamente con la qualità della vita e/o episodi di ipoglicemia severa (>1 episodio/anno). Negli ultimi due casi viene raccomandata l'adozione di SAP con integrata funzione di LGS.

Le linee di indirizzo della regione Emilia-Romagna definiscono anche le caratteristiche dei servizi responsabili dell'assistenza alle persone con DMT1. Tali servizi devono prevedere la presenza di un *team* multidisciplinare con personale con conoscenze relative alla "conta dei carboidrati" e professionisti esperti nell'ambito delle terapie avanzate del DMT1.

A sostegno di queste indicazioni sono i risultati dello studio di Bruttomesso D. e colleghi (32) che evidenziano come gli *outcome* del trattamento e la percentuale di *dropout* dei pazienti con CSII diminuisca in presenza di un team multi-disciplinare completo di medici, infermieri, dietisti e psicologi.

HIGHLIGHT

- In Italia il sistema CSII, è più comunemente utilizzato nel sesso femminile
- I dati della letteratura riguardo l'efficacia della CSII rispetto alla MDI sono contrastanti
- Secondo il National Institute for Health Research non esiste una differenza significativa in termini di costo-efficacia della terapia con CSII rispetto a MDI, pur risultando vantaggioso in termini di qualità della vita dei pazienti
- Una revisione Cochrane non ha mostrato evidenza di superiorità della CSII nelle donne in gravidanza
- È stato dimostrato che l'utilizzo del CSII è vantaggioso in termini di costo-efficacia nel paziente con inadeguato controllo glicemico
- Il registro svedese ha riportato una riduzione della mortalità totale e cardiovascolare e delle complicanze microvascolari, maggiore tra gli utilizzatori di CSII
- Il trattamento con SAP si associa a un minore rischio di ipoglicemie rispetto a CSII
- Una gestione efficace della terapia con microinfusori richiede la disponibilità di un team multidisciplinare e di servizi assistenziali di diabetologia dedicati con caratteristiche predefinite

COME SCEGLIERE TRA I VARI TIPI DI MICROINFUSORE?

Alcune società scientifiche hanno formulato alcune raccomandazioni riguardanti le indicazioni all'impiego della terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore (50-51). La principale indicazione è rappresentata dal raggiungimento di un buon compenso metabolico in quei soggetti che pur seguendo già un regime terapeutico ottimale con terapia multi-iniettiva (MDI), inclusa un'adeguata educazione su autocontrollo e alimentazione, presentino uno controllo glicemico non soddisfacente, una marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico. Nei pazienti in età pediatrica, il microinfusore è raccomandato anche in caso di elevata insulino-sensibilità, compromissione dello stile di vita con la MDI, oltre all'età inferiore a 2 anni (Tab. II).

Secondo lo studio IMITA 2 (52) il 64% delle persone con diabete oggetto dell'analisi, utilizza una pompa senza CGM, mentre il 35,7% ricorre ad una *Pump* SAP. Tra coloro che usano SAP l'utilizzo medio del sensore è di circa 15 giorni al mese, mentre il 32% lo utilizza per meno di 10 giorni al mese.

La frequenza di utilizzo del sensore è maggiore nei ragazzi di età <18 anni, e ancora più alta nei bambini (o-5 anni di età). Nello studio sono stati evidenziati aspetti relativi alla qualità di gestione del dispositivo e all'utilizzo delle sue funzionalità più avanzate: l'81,2% dei partecipanti ha utilizzato l'infusione basale temporanea, l'82,2% le opzioni di bolo, il 56,5% il calcolatore di bolo ed il 75,9% il conteggio dei carboidrati, con una prevalenza maggiore tra i partecipanti che usavano SAP rispetto a quelli che usavano un microinfusore convenzionale.

Uno studio osservazionale inglese (53) mostra l'efficacia di diversi modelli di microinfusore. I rappresentati nel 50% Medtronic, 24% Omnipod, 14% Roche e 12% Animas, tutti senza CGM e con le sole funzioni di base. I risultati mostrano che l'effetto sui livelli di HbA1c era sovrapponibile tra i vari tipi di microinfusore. Pertanto, di fronte all'assenza di vantaggi specifici dimostrabili con l'utilizzo di un modello rispetto ad un altro, il costo potrebbe

diventare dirimente. Lo studio, peraltro, non ha preso in considerazioni i nuovi dispositivi dotati di automatismi per la prevenzione dell'ipo-iperglicemia, i cui vantaggi sono stati dimostrati in altri studi.

Ma al di là del costo vi sono elementi che il diabetologo può prendere in considerazione nella scelta del dispositivo come ad esempio:

- la necessità di un monitoraggio continuo della glicemia
- il fabbisogno insulinico del paziente: un basso fabbisogno richiede la possibilità di impostare velocità di infusione molto basse, come può accadere in modo particolare in età pediatrica; un elevato fabbisogno insulinico, viceversa, richiede una corrispondente adeguata capacità del serbatoio di insulina
- l'età e altre caratteristiche del paziente oltre che l'aderenza al percorso terapeutico
- le dimensioni del dispositivo.

Dispositivi disponibili per l'infusione sottocutanea

I microinfusori con catetere sono dispositivi associabili a sistemi CGM/FGM, privi di automatismi per la gestione dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia, che garantiscono delle prestazioni di base adatte ad un paziente con scarso controllo glicemico, a basso rischio di ipoglicemia. Si tratta di dispositivi di utilizzo semplice e di costo contenuto.

Tra le tipologie più semplici di microinfusore sono le cosiddette patch pump (54) come V-Go, VAQ, Omnipod, Cellnovo, Jewel e Solo. Le prime due sono microinfusori semplificati, meccanici, caratterizzati da un'erogazione fissa di insulina basale e da un'infusione prandiale che viene selezionata dal paziente stesso tramite un selettore che permette l'erogazione di due unità di insulina per ogni pressione provoca. Questi sistemi rappresentano l'evoluzione del concetto basalizzazione insulinica e trovano una maggiore indicazione nel DMT2. Cellnovo e Omnipod sono pompe più sofisticate, maggiormente indicate nel DMT1 perché possiedono tutte le funzioni atte al conseguimento di un adeguato controllo metabolico quali il bolo modificabile, la programmazione del bolo, velocità basali plurime, l'interruzione dell'infusione di insulina. La SAP si distinguono, come già accennato, in sistemi Low Glucose Suspend (LGS) in grado di sospendere la somministrazione di insulina al raggiungimento di un dato livello di glucosio o Predictive Low Glucose Suspend (PLGS) nei

Tabella II. Indicazioni all'uso del microinfusore nei pazienti con diabete tipo 1

Indicazioni all'uso del microinfusore nei pazienti con diabete tipo 1

- ► Insufficiente controllo glicemico (resistente all'approccio multiiniettivo intensivo)
- ► Problematiche legate all'ipoglicemia: gravi, frequenti
- ► Elevata variabilità glicemica (criterio non formalizzato)
- ► Elevato fabbisogno insulinico
- ► Ridotto fabbisogno insulinico (SIE/SIEDP 2008)
- ▶ Stile di vita: tipo di lavoro, compromissione dello stile di vita con la MDI
- ▶ Gravidanza

quali la sospensione della somministrazione di insulina viene anticipata sulla base di un modello predittivo.

I risultati ottenuti con questi dispositivi non sono univoci. Ad esempio, nello studio di Hirsch e colleghi (55) non sono state evidenziate differenze nei livelli di HbA1c nel confronto tra SAP e CSII con auto-monitoraggio glicemico. Lo studio SWITCH (56), al contrario, ha mostrato un vantaggio della SAP in termini di riduzione dell'HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia. Una meta-analisi del 2012 (57) su sette studi randomizzati, evidenziava come il trattamento con CSII e CGM comportasse valori di HbA1c minori (-0,26%) rispetto CSII e SMBG. Il miglior controllo glicemico, inoltre, non si associava ad un aumento della frequenza di episodi ipoglicemici maggiori.

I sistemi SAP con sistema integrato PLGS trovano la loro indicazione principale nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemie (58). Di interesse il fatto che nella popolazione adulta sarebbero i soggetti ultracinquantenni quelli in grado di sfruttare al meglio il sistema, probabilmente grazie ad una maggiore consapevolezza e responsabilità nella gestione della malattia (59). Analogamente, gli studi disponibili in letteratura hanno dimostrato che un maggior vantaggio dall'utilizzo di SAP con PLGS si ritrova nei bambini anche in virtù dell'apporto e supporto familiare.

In conclusione, la scelta del modello di microinfusore deve essere guidata dalle caratteristiche del paziente. Il modello base risulta maggiormente indicato per coloro che non usano il CGM, con il vantaggio di un costo inferiore. L'associazione di CGM, comunque, anche in questi soggetti può conferire un vantaggio clinico, vantaggio che può divenire ancor più marcato con il passaggio a si-

stemi con blocco dell'infusione insulinica. E quindi prevedibile che, con il miglioramento della consapevolezza da parte delle persone con DMT1 e l'evolversi delle competenze del personale sanitario dedicato, i sistemi SAP, più flessibili e efficaci, potranno trovare spazio sempre più ampio.

L'evoluzione più recente dei sistemi di infusione sottocutanea continua comprendono sistemi ibridi tecnologicamente avanzati nei quali comincia a comparire un sistema ad ansa chiusa. Di recente introduzione è il sistema ad ansa chiusa ibrido (Hybrid Closed-Loop System) di Medtronic che si basa su un algoritmo proporzionale-integrativo-derivativo (PID) in grado di apportare costanti piccoli aggiustamenti nell'erogazione basale di insulina con l'obiettivo di raggiungere e mantenere una glicemia inter-prandiale compresa tra 120 e 150 mg/dL limitando quindi il processo più preciso di individualizzazione dei target glicemici (60). L'utilizzo di questo dispositivo ha sempre bisogno del ruolo attivo della persona con DMT1 (o, nel caso del bambino di quello delle persone che lo accudiscono) per la gestione efficiente del sistema dato che esso per risultare efficace richiede un tempo di utilizzo del CGM>70 %, oltre a una competenza gestionale (61) (Tab. III).

La scelta del dispositivo non può prescindere da alcuni aspetti tecnici come, ad esempio, la flessibilità di erogazione, il volume del serbatoio, la modalità di erogazione del bolo (bolo semplice, onda quadra, combinato, temporizzato) (62-63). Il range di velocità di erogazione dell'insulina e la sua modulazione sono, ad esempio, criteri di particolare interesse nella popolazione pediatrica (64) o in pazienti con basso fabbisogno insulinico.

Tabella III. Fattori da considerare nella scelta del modello di microinfusore Adattato da Liberman A. Diabetes Technol Ther. 2014

Quale paziente per sistemi integrati o associati?

- ▶ Disponibilità ad usare il CGM per un tempo ≥ 70%*
- ► Comprensione del significato del "lag-time" e delle frecce di tendenza
- Adeguata istruzione dei familiari all'utilizzo in età pediatrica

La gravidanza rappresenta una condizione di particolare impiego della somministrazione continua di insulina dato. Gli studi CONCEPTT (65) hanno dimostrato come l'uso combinato con CGM in donne con DMT1 in la gravidanza si associa a un miglioramento degli outcome neonatali.

Anche il DMT2 vede, negli ultimi tempi, un aumento dell'impiego terapeutico dei sistemi di somministrazione sc continua di insulina. In questo caso, le principali raccomandazioni riguardano pazienti con DMT2 con insufficiente controllo glicemico resistente all'approccio multi-iniettivo intensivo, con ipoglicemie gravi, frequenti e inavvertite, con fabbisogno insulinico particolarmente elevato, con peculiari esigenze dettate dallo stile di vita, e, anche in questo caso nella donna con DMT2 in gravidanza. Anche in questi casi è indispensabile un programma educazionale ad hoc per l'acquisizione di tutte le nozioni tecnologiche connesse alla gestione del dispositivo (66).

HIGHLIGHT

- Nella popolazione italiana il 64% dei pazienti con DMTi utilizza un microinfusore senza sistema CGM, mentre il 35,7% impiega un sistema di infusione con sistema CGM integrato (SAP)
- La mancanza di chiare evidenze di superiorità rispetto al raggiungimento dei valori di HbA1c dei vari sistemi suggerisce che nel novero degli elementi da considerare debba anche essere preso in considerazione il costo oltre alle caratteristiche e specifiche necessità individuali della persona con DMT1
- Nella scelta del microinfusore è necessario considerare i sequenti fattori:
 - caratteristiche tecniche e loro evoluzione
 - fabbisogno insulinico del paziente
 - età e caratteristiche del paziente (in gravidanza è risultato più vantaggioso l'utilizzo di un sistema integrato; popolazione pediatrica, persone anziane)
 - portabilità del dispositivo
 - sostenibilità economica

QUAL È LA DIFFERENZA FRA MICROINFUSORE E PANCREAS ARTIFICIALE?

Il pancreas artificiale (PA), definito anche sistema di controllo della glicemia "ad ansa chiusa", è un insieme di unità elettromeccaniche miniaturizzate preposte alla somministrazione "automatica" di insulina sulla base della concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale misurata in continuo da un sensore.

Sistemi di somministrazione automatica di insulina

Raggiungere l'automazione completa in un sistema per il controllo della glicemia è un obiettivo molto difficile. Fino ad oggi abbiamo avuto a disposizione soltanto microinfusori in grado di auto-sospendere la somministrazione di insulina grazie alle funzioni low glucose suspend (LCS) o predict low glucose suspend (PLGS). La prima funzione permette al microinfusore di sospendere l'infusione, per un massimo di due ore, quando il sensore rileva un valore di glucosio che è al di sotto di una soglia per ipoglicemia

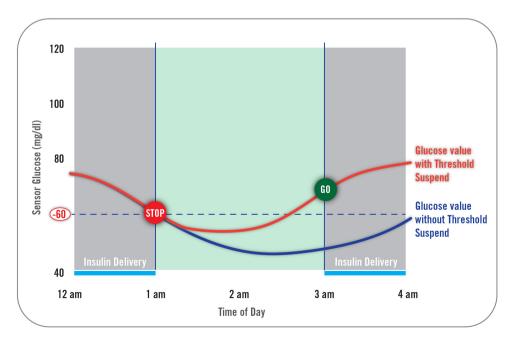
stabilita per un determinato paziente in assenza di intervento da parte dello stesso paziente (Fig. 13).

Il principale problema relativo a questa funzione è rappresentato dalla ripresa automatica dell'infusione di insulina dopo due ore a prescindere dalla risoluzione o meno dell'episodio ipoglicemico. Quindi la funzione di sospensione appare sicura, ma la ripresa automatica dell'infusione insulinica dopo due ore potrebbe esporre a potenziali rischi. Questo limite è stato superato dalla funzione PLGS che permette al microinfusore di sospendere automaticamente la somministrazione di insulina quando, sulla base dell'andamento della glicemia, viene prevista una ipoglicemia e di riavviarla automaticamente al risolversi della situazione di rischio (Fig. 14). La funzione PLGS riduce, inoltre, gli allarmi di ipoglicemia rispetto alla precedente funzione LGS e rappresenta un'opzione più sicura e discreta per il paziente.

Studi randomizzati controllati sull'utilizzo di microinfusori con funzioni di automatismo rispetto a quelli senza, hanno dimostrato che l'utilizzo della funzione LGS riduce il rischio di ipoglicemia, particolarmente nelle ore notturne e nei pazienti proni all'ipoglicemia (67).

I microinfusori dotati delle funzioni LGS e PLGS, non sono peraltro in grado di controllare l'iperglicemia, che,

Figura 13. Funzione Low Glucose Suspends (LGS): la pompa sospende l'infusione per circa 2 ore se la glicemia (CGM) scende sotto la soglia stabilita per quel paziente



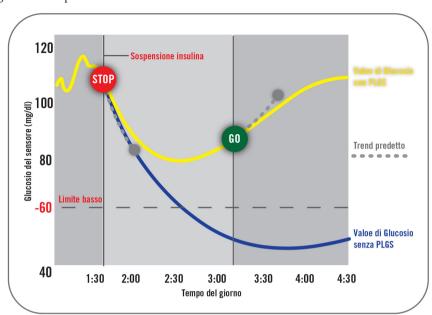


Figura 14. Funzione *Predictive Low Glucose Suspends* (PLGS): la pompa sospende l'infusione in caso di previsione di ipoglicemia e riprende quando il rischio di ipoglicemia è superato

invece, può essere efficacemente controllata dal pancreas artificiale (PA).

Il pancreas artificiale

Il PA è composto da un sensore che legge la glicemia in continuo, un microinfusore che infonde insulina e un algoritmo che "dirige" il dispositivo. Quest'ultimo può essere integrato nello stesso microinfusore oppure risiedere in un dispositivo esterno, ad esempio un cellulare (Fig. 15).

Algoritmi di controllo

L'algoritmo rappresenta l'elemento chiave del PA in quanto determina la quantità di insulina da infondere in un paziente sulla base del valore di glucosio registrato dal sensore. Sono stati elaborati diversi modelli di algoritmo. I più importanti sono: l'algoritmo "Proporzionale-Integrale-Derivativo (PID)" e il "Modello Predittivo di controllo (MPC)". L'algoritmo PID aggiusta l'infusione di insulina sulla base della deviazione tra glicemia effettiva e target glicemico (componente proporzionale), sulla base della differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target" (componente integrale) e sulla base dell'entità e direzione della variazione istantanea della glicemia (componente derivativa). Pertanto, si tratta di un algoritmo che non è non in grado

di effettuare una previsione, piuttosto reagisce alla glicemia rilevata.

Il modello predittivo di controllo (MPC), utilizzato dalla maggior parte dei gruppi di ricerca e attualmente considerato l'algoritmo più completo, usa un modello matematico di regolazione della glicemia capace di predire la glicemia e somministrare insulina in modo che la differenza tra la glicemia predetta e quella target, entro un determinato orizzonte temporale, sia minima.

Un altro tipo di algoritmo testato con successo si basa sulla "fuzzy logic": si tratta di un algoritmo che cerca di emulare in modo automatico le decisioni che normalmente i clinici prendono per il paziente, pur essendo difficile inserire in uno strumento tutte le possibili situazioni che un paziente potrebbe incontrare.

La maggior parte degli algoritmi contiene moduli di sicurezza volti ad evitare una somministrazione eccessiva di insulina.

Tipi di pancreas artificiale

Esistono due sistemi principali di PA, quello definito "ibrido" e quello "completo". Il pancreas ibrido è in grado di controllare in modo automatico la somministrazione di insulina basale ma, al momento del pasto, necessita dell'intervento del paziente che deve inserire nel sistema informazioni sull'apporto in carboidrati del pasto e con-

Figura 15. Componenti principali di un pancreas artificiale



fermare le unità di bolo di insulina calcolate dal sistema. Il pancreas completo è invece del tutto automatico, per cui non viene richiesto al paziente di fornire informazioni sul pasto, ma mira a compensarne gli effetti sulla base dell'impatto che esso produce sulla glicemia. Allo stato attuale, data la difficoltà a garantire una insulinizzazione sufficientemente rapida con la somministrazione sottocutanea dell'insulina prandiale, sono prevalentemente utilizzati modelli ibridi.

Il PA ibrido può essere "uni-ormonale", se utilizza e regola l'infusione della sola insulina, oppure "bi-ormonale" se infonde sia insulina sia glucagone. Il glucagone ha una farmacocinetica più rapida dell'insulina (entra in azione in 5 minuti e raggiunge il picco in 15 minuti) e la sua somministrazione ha la finalità di ridurre il rischio di ipoglicemia e di permettere una somministrazione di insulina più aggressiva (68). L'utilizzo del pancreas bi-ormonale presenta alcuni limiti legati alla necessità di una seconda pompa, potenzialmente fastidiosa per il paziente, e alla instabilità del glucagone a temperatura ambiente, che richiede la sostituzione dell'ormone ogni 24 ore. Sono peraltro in corso di sviluppo sistemi di infusione a "doppia camera" (ossia con due serbatoi, 1 per l'insulina e 1 per il glucagone) e formulazioni di glucagone più stabili. Inoltre, ad oggi non si conoscono i rischi di una somministrazione a lungo termine di questo ormone. Per questi motivi, il sistema biormonale, nonostante i rapidi progressi registrati, è da considerarsi ancora una realtà sperimentale.

Vantaggi metabolici dei pancreas artificiale rispetto al microinfusore

Ad oggi le prestazioni del PA non possono essere quelle della b-cellula per tre motivi principali: 1) l'insulina somministrata sottocute ha un'azione ritardata rispetto all'insulina che viene secreta nel circolo portale, 2) la somministrazione sottocute esclude la naturale fisiologia che vede il fegato ricevere per primo l'insulina secreta dal pancreas e 3) l'efficienza del sensore è limitata dal fatto che misura il glucosio nel tessuto interstiziale e non nel sangue.

Nonostante queste limitazioni, gli studi randomizzati disponibili sono concordi nell'affermare che l'utilizzo del PA, rispetto al microinfusore più sensore (Sensor Augmented Pump, SAP) riduce il tempo trascorso in ipoglicemia e aumenta quello trascorso in euglicemia, con riduzione della variabilità glicemica (69). Una recente meta-analisi (70), che ha considerato 40 studi cross-over o in parallelo per un totale di oltre 1.000 pazienti che avevano utilizzato il pancreas uni-bi-ormonale, ha evidenziato come il PA sia capace di aumentare di circa 2,5 ore al giorno il tempo al target glicemico, di ridurre di circa 2 ore il tempo sopra i 180 mg/dL e di ridurre di 20 minuti il tempo in ipoglicemia.

Il primo sistema di pancreas artificiale in commercio

Nel settembre 2016 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il primo sistema di pancreas artificiale commerciale, per uso clinico, il MiniMed 670C

Figura 16. Sistema di pancreas artificiale ibrido MiniMed 670G



(Medtronic Northridge, CA) (Fig. 16). Si tratta di un sistema a singolo ormone, ibrido, in cui l'algoritmo di controllo, di tipo PID, è integrato nel microinfusore. L'approvazione di tale dispositivo è avvenuta sulla base di uno studio di "sicurezza" (71) che ha coinvolto 124 soggetti con età compresa tra i 14 e i 75 anni, che hanno utilizzato il sistema giorno e notte per tre mesi riportando una riduzione significativa della HbA1c (- 0,5%), del tempo trascorso con valori di glucosio inferiori a 70 mg/dL (-44%), del tempo trascorso al di sopra di 180 mg/dL (-11%) e un aumento del tempo trascorso nel range euglicemico (+8%). Non sono stati osservati episodi di ipoglicemia severa o di chetoacidosi imputabili al sistema. Ci sono stati, invece, 7 episodi di iperglicemia nel corso di malattie intercorrenti. Attualmente MiniMed 670G è approvata in Europa in pazienti di almeno 7 anni di età.

Differenze di funzionamento tra pancreas artificiale e microinfusore

Per valutare le differenze principali tra microinfusore e pancreas artificiale dobbiamo fare riferimento, al sistema MiniMed 670G, unico sistema attualmente disponibile per uso clinico.

Il MiniMed 670G può funzionare secondo due diverse modalità: modalità automatica e cioè come pancreas artificiale, e modalità manuale. Quando agisce in "modalità automatica", il MiniMed 670G regola automaticamente l'erogazione dell'insulina basale ogni 5 minuti in base al valore di glucosio rilevato dal sensore col fine ultimo di mantenere la glicemia ad un obiettivo specifico.

La modalità manuale è sovrapponibile a quella del microinfusore con funzione LGS/PLGS. In questo caso la velocità di infusione basale è regolata, come per tutti i microinfusori, secondo schemi di infusione basale preprogrammati per specifici periodi temporali. La funzione LGS/PLGS interviene in caso di ipoglicemia/predizione di ipoglicemia.

Entrambi i sistemi richiedono la gestione manuale del bolo con l'immissione nel sistema della informazione sulla quantità di carboidrati che verranno assunti col pasto, grazie alla quale il calcolatore di bolo determinerà la dose di insulina da somministrare che, la persona con diabete dovrà verificare e approvare.

Parametri del paziente

Con il microinfusore, tutti i parametri individuali del paziente necessari per la corretta gestione della terapia (velocità di infusione di insulina basale, rapporto insulina/carboidrati, fattore di sensibilità insulinica o fattore di correzione, tempo di insulina attiva, target di glicemia da raggiungere) vengono decisi dal medico. Con il pancreas artificiale di Medtronic, in funzione automatica, i parametri che il medico può modificare sono il rapporto insulina/carboidrati e il tempo di insulina attiva, cioè la stima dell'insulina residua dovuta alla somministrazione basale e eventuali cose di quella prandiale. Il sistema è impostato per raggiungere target glicemico fisso di 120 mg/dl, con l'unica possibilità di innalzarlo a un target "temporaneo" di 150 mg/dL fino a un massimo di 12h, una funzione che può essere utile in occasione di attività fisica".

Infusione di insulina basale

A differenza di quanto succede con il microinfusore dove l'infusione basale è pre-programmata, con il PA l'insulina basale, somministrata sotto forma di microboli ogni 5 minuti, viene aumentata o ridotta in modo automatico sulla base delle concentrazioni di glucosio interstiziali rilevate dal sensore. Per motivi di prudenza, gli aumenti e le riduzioni che opera l'algoritmo sono in genere modesti per cui non riescono a correggere marcate escursioni glicemiche.

Un altro aspetto che caratterizza il PA e che manca nel microinfusore, riguarda la presenza di moduli di sicurezza che riducono la possibilità di rischio grave per il paziente. Il modello MiniMed 670G ha la possibilità di passare dall'infusione di insulina "basale automatica", gestita sulla base del valore di glucosio rilevato dal sensore, ad un'infusione di insulina "basale di sicurezza", determinata ancora una volta dall'algoritmo, ma che tuttavia non viene corretta momento per momento sulla base delle variazioni di glucosio rilevate dal sensore, ma viene piuttosto determinata dall'algoritmo sulla base di quanto il dispositivo ha registrato negli ultimi due-sei giorni. Il passaggio dalla somministrazione di insulina "basale automatica" alla "basale di sicurezza" avviene quando non è disponibile il dato di glucosio da parte del sensore (es. mancata comunicazione tra sensore-trasmettitoremicroinfusore) o per mancata calibrazione del sensore stesso, oppure subito dopo il cambio di un sensore, e,

ancora, in caso di differenze tra la glicemia capillare e quella rilevata dal sensore maggiore del 35%, oppure se la dose di insulina basale minima consentita dall'algoritmo è stata somministrata già per 2,5 ore (e non è stata inserita una glicemia capillare) o se la somministrazione di basale massima consentita dall'algoritmo ha superato le 4 ore. L'infusione dell'insulina basale di sicurezza ha una durata massima di 90 minuti: se, nel corso di questi 90 minuti, il paziente riesce a risolvere il problema, il pancreas torna in modalità automatica, se viceversa questo non viene risolto il sistema passa in modalità manuale.

Gestione del pasto

Al momento del pasto, per avere un suggerimento sul bolo da somministrare, il paziente deve comunicare sia al microinfusore che al pancreas artificiale la quantità di carboidrati che intende assumere ma, mentre il bolo suggerito dal microinfusore può essere modificato se giudicato non adeguato, con il PA di Medtronic, il paziente può accettare o rifiutare il bolo suggerito ma non può modificarlo.

Inoltre, con il microinfusore è possibile somministrare un bolo correttivo al momento del pasto per qualsiasi valore di glicemia superiore al range, mentre con il PA l'algoritmo prende in considerazione la correzione solo se la glicemia pre-prandiale è superiore a 150 mg/dL.

Sia con la terapia multi-iniettiva che con il microinfusore, dato il ritardo di azione connesso con la somministrazione sottocutanea di insulina rapida, per sincronizzare il picco di azione insulinico con l'escursione glicemica postprandiale è ragionevole (ad eccezione di alcune situazioni) somministrare l'analogo rapido 15-20 minuti prima del pasto (72). Dal momento che il MiniMed 670G utilizza un algoritmo di tipo PID, per evitare una eccessiva iperglicemia postprandiale, l'attuazione di questo accorgimento risulta ancora più importante.

Pasti ricchi in proteine e grassi

Nei pazienti che assumono pasti ad alto contenuto in grassi e proteine, è possibile col microinfusore tradizionale ricorrere al bolo a "onda quadra" (o "bolo esteso" o "bolo prolungato"), che somministra la dose di insulina pre-prandiale in un periodo di tempo protratto fino ad alcune ore o al bolo a "onda doppia", che permette di combinare il bolo normale con quello a onda quadra e consente di ottenere un rapido aumento dell'insuli-

nemia e di mantenerli elevati dopo che il pasto è stato consumato. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che pasti a più alto contenuto in grassi e proteine richiedono non solo un bolo di maggiore durata ma anche una maggiore dose di insulina a causa del ritardato svuotamento gastrico e della diminuita sensibilità insulinica. Nel PA di Medtronic esiste la possibilità di utilizzare il solo bolo standard. Tuttavia, sono possibili degli accorgimenti operati dal PA tali per cui un pasto ricco in grassi e proteine che determini un'escursione glicemica postprandiale non eccessiva, può essere controllato in maniera sufficiente con l'aumento automatico dell'infusione di insulina basale; viceversa, nell'eventualità in cui il pasto determini un'escursione eccessiva dei livelli di glicemia, viene suggerito di somministrare il 50% della dose prima del pasto e il 50% nei 60-90 minuti successivi.

Aleppo et al. in base alla loro esperienza, per pasti ricchi in proteine/grassi e poveri in CHO, suggeriscono di inserire nel dispositivo una quota di CHO maggiorata del 30% rispetto all'effettiva quota che verrà assunta (per compensare l'aumentato fabbisogno insulinico dovuto alla composizione del pasto) e di suddividere il bolo somministrando il 30-40% immediatamente ed il 60-70% alla fine del pasto oppure di somministrare il bolo a metà pasto (73).

Gastroparesi

Nei pazienti con gastroparesi il ritardato svuotamento gastrico determina una precoce ipoglicemia postprandiale seguita da iperglicemia postprandiale tardiva. In questi casi, il bolo a onda doppia o prolungata risulta molto utile. La mancanza di bolo avanzato con il 670G in modalità automatica sembra fare un passo indietro rispetto al microinfusore. Si spera che i futuri modelli di sistemi ibridi possano tenere in conto questo problema, prevedendo modifiche dell'algoritmo o consentendo l'uso di boli avanzati in modalità automatica. Nel frattempo, viene raccomandato di iniettare il bolo a metà oppure a fine pasto (72).

Bolo dimenticato/ritardato

In caso di mancata somministrazione del bolo prandiale si aprono scenari differenti in base al tipo di dispositivo: con il microinfusore è possibile effettuare un bolo di correzione nel momento in cui il paziente si accorge dell'errore. Il PA, aumenterà automaticamente l'infusione di insulina basale, che potrà risultare sufficiente a controllare escursioni glicemiche lievi o moderate; nel caso di escursioni glicemiche più importanti si renderà necessario e più opportuno il passaggio alla modalità manuale o la somministrazione di boli correttivi.

Boli di correzione

I pazienti con microinfusore vengono istruiti su come effettuare le eventuali correzioni con boli di insulina prima dei pasti o dopo i pasti. Con il PA, nel caso di errato calcolo dei carboidrati o che la glicemia post-prandiale possa subire un notevole incremento, non è possibile una correzione adeguata per la rilevazione della presenza di insulina residua attiva. Pertanto, in assenza di una risposta tempestiva da parte del PA, il ripristino del range glicemico può richiedere molte ore. Questo rappresenta il motivo principale per il quale i pazienti ricorrono, a volte, al cosiddetto "pasto fantasma", dichiarando al PA una assunzione di carboidrati senza che questi vengano realmente assunti e determinando così la somministrazione di boli extra che, tuttavia, espongono al rischio di ipoglicemia.

Gestione di situazioni particolari

Esercizio fisico. La gestione dell'esercizio fisico rappresenta una vera sfida per il paziente con diabete perché l'effetto sulla glicemia dipende dalla durata e dall'intensità dell'attività, dai livelli glicemici pre-esercizio, dalla quantità di insulina attiva, dalla sensibilità all'insulina, dall'ora del giorno, da eventuali episodi ipoglicemici precedenti l'attività etc. Il tipo di esercizio può anche influenzare i livelli glicemici per molte ore dopo l'attività. Il paziente con microinfusore che svolge attività fisica entro 2 ore da un pasto può aggiustare la dose prandiale a seconda del tipo e intensità dell'attività. Con il PA non è possibile modificare il bolo suggerito, bensì è possibile dichiarare un'assunzione di carboidrati inferiore a quella effettiva. Se l'esercizio fisico viene svolto lontano dal pasto, con il microinfusore è possibile ricorrere ad una velocità di infusione basale temporanea ridotta già prima dell'inizio dell'attività (l'entità e la durata della riduzione dipenderà dalla durata e dell'intensità dell'attività fisica). Il PA, invece, offre la possibilità di ricorrere ad un "obiettivo temporaneo di 150 mg/dl" per cui la somministrazione di insulina basale viene automaticamente regolata per raggiungere e mantenere un target non inferiore a 150 mg/dl. Al paziente viene raccomandato di ricorrere a questo obiettivo temporaneo almeno un'ora prima e di proseguire fino ad almeno un'ora dopo il termine dell'esercizio fisico. Ciononostante, in caso di attività fisica di maggiore durata o intensità, il controllo da parte dell'algoritmo potrebbe non risultare sempre ottimale.

Malattie intercorrenti. Nei giorni di malattia il fabbisogno insulinico aumenta. Il paziente in terapia con microinfusore ricorre in questi casi alla velocità di infusione basale temporanea o a boli insulinici correttivi. Per i pazienti con PA è consigliato il passaggio alla modalità manuale per somministrare eventuali boli correttivi, oppure, in alternativa, mantenere la modalità automatica riducendo però il tempo di insulina attiva.

Passaggio dalla modalità automatica alla manuale

Il sistema ibrido di Medtronic ha la possibilità di passare dalla modalità automatica (gestita dall'algoritmo) a quella manuale (gestita dal paziente).

Il passaggio obbligatorio dalla modalità automatica a quella manuale avviene automaticamente quando non viene eseguita la calibrazione, o in caso di iperglicemia persistente (>300 mg/dL per più di un'ora oppure >250 mg/dL per più di tre ore), oppure qualora sia scaduto il tempo consentito per un'infusione massima (4 ore) o minima (2,5 ore) di insulina basale. Il passaggio dalla modalità automatica a quella manuale avviene anche nel caso venga rilevata una grande differenza tra il livello di glucosio misurato dal sensore e i valori di glicemia capillare, oppure se il sistema segnala che ci sono degli errori. Il passaggio alla modalità manuale è preceduto nei casi precedentemente elencati, da 90 minuti, al massimo, in modalità di "sicurezza".

Quando si verifica il passaggio automatico alla modalità manuale il paziente deve cercare di capire quale è il problema in modo da poterlo risolvere e tornare quanto prima in modalità automatica.

Aspettative del paziente e ruolo del medico

Il pancreas artificiale fornisce una gran quantità di allarmi e richiede molte calibrazioni e misurazioni della glicemia. Pertanto, è necessario che il paziente abbia delle aspettative corrette altrimenti abbandonerà il sistema con spreco di tempo e risorse economiche (73). Il paziente deve in particolare essere consapevole che:

- il sistema ibrido non è completamente autonomo
- la somministrazione automatica di basale non rimpiazza l'insulina necessaria al pasto
- prima di ogni decisione sulla dose di insulina è necessario misurare la glicemia capillare
- sono necessarie 3-4 calibrazioni/die e gli allarmi sono frequenti
- la conta dei CHO deve essere accurata
- il tempo di somministrazione del bolo prandiale va rispettato (15-20 minuti prima del pasto)
- servono precauzioni in caso di bolo ritardato o saltato, pasti ricchi in proteine e grassi, gastroparesi
- è necessario un training strutturato per un uso appropriato dello strumento.

Il ruolo del medico deve essere quello di valutare in modo critico l'appropriatezza della terapia con PA per ciascun specifico individuo, educare con competenza il paziente all'uso del dispositivo, e, cosa più importante, accertarsi che le aspettative del paziente siano appropriate (74).

In conclusione, il PA rispetto al microinfusore rappresenta un significativo passo avanti nel tentativo di riprodurre perfettamente la funzione della b-cellula. Molti modelli di PA sono in fase di sviluppo, alcuni dei quali superano i limiti del primo modello di PA immesso in commercio.

L'utilizzo di qualsiasi modello di PA deve essere preceduto da una corretta selezione e formazione del paziente da parte di un team multidisciplinare dedicato ed esperto.

HIGHLIGHT

- Il pancreas artificiale (PA) è un sistema di controllo della glicemia "ad ansa chiusa" in grado di somministrare "automaticamente" insulina sulla base della concentrazione di glucosio misurata in continuo da un sensore nel liquido interstiziale
- Il PA biormonale somministra sia insulina sia glucagone. I principali limiti di tale dispositivo sono rappresentati dalla necessità di una doppia pompa, dall'instabilità del glucagone a temperatura ambiente, dai possibili effetti collaterali della somministrazione di glucagone a lungo termine
- Gli studi di confronto tra microinfusore più sensore e PA dimostrano che l'uso di un PA riduce il tempo in ipoglicemia e aumenta il tempo in range euglicemico
- Il primo sistema di PA approvato per uso clinico è un modello ibrido (Minimed 670G) che funziona secondo un algoritmo di tipo Proporzionale-Integrale-Derivativo (PID)

- Questo modello ibrido di PA si differenzia dal microinfusore tradizionale sia per la modalità di infusione di insulina basale sia per alcune caratteristiche relative alla somministrazione di boli prandiali/correttivi. Inoltre, non garantisce la completa autonomia ma richiede l'intervento del paziente al momento del pasto. Richiede frequenti calibrazioni/ glicemie capillari
- Per un efficace utilizzo del sistema è necessario che il paziente abbia delle aspettative corrette e un'adeguata formazione da parte di un team esperto.

ESISTE UN RUOLO PER GLI INIBITORI DI SGLT-2 O DI SGLT-1/2 COME TRATTAMENTO AGGIUNTIVO DEL DIABETE TIPO 1?

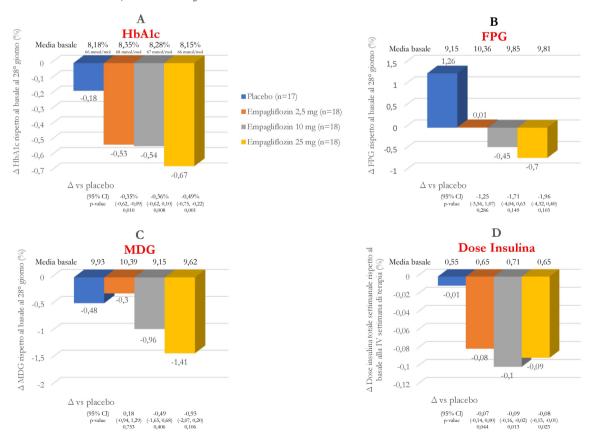
La terapia insulinica finalizzata al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale può contribuire a ridurre il peso delle complicanze micro- e macrovascolari nelle persone con diabete tipo 1 (DMT1). Tuttavia, la somministrazione periferica dell'insulina, la mancanza del fisiologico feedback in risposta alle variazioni glicemiche, l'eventuale alterazione della risposta controinsulare all'ipoglicemia, sono tutti fattori che favoriscono l'accentuata variabilità glicemica oltre che condizionare l'incremento di peso. L'aggiunta di altri farmaci è stata quindi proposta nel tentativo di migliorare il controllo glicemico, ridurre il rischio di ipoglicemia e garantire un maggior controllo del peso corporeo. Peraltro, l'obiettivo delle terapie aggiuntive non deve essere né un tentativo di parziale sostituzione del trattamento insulinico né perseguire lo scopo di ridurre il fabbisogno insulinico. La letteratura riporta risultati variabili con l'aggiunta di metformina alla terapia insulinica. Più recentemente, grande interesse è stato generato dall'introduzione degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio.

Efficacia degli inibitori SGLT nel DMT1

Lo studio di Mondick et al (75) ha confrontato la farmacocinetica e la farmacodinamica di empagliflozin, un inibitore del cotrasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT-2i), nel DMT1 e nel diabete tipo 2 (DMT2). Nello studio sono

Figura 17. Studio EASE 1 - Variazioni rispetto al basale di HbA1c (A), glicemia a digiuno (FPG) (B), glicemia media giornaliera (MDG) al 28° giorno di terapia e dose media di insulina alla IV settimana di terapia con empagliflozin (ANCOVA, full analysis set, last observation carried forward)

Adattato da Pieber TR, Diabetes, Obes Metab. 2015



stati utilizzati tre diversi dosaggi di empagliflozin (5 mg, 10 mg, 25 mg) partendo dall'assunto che, in soggetti con normale funzione renale, la glicosuria sia funzione della glicemia e del filtrato glomerulare. Nel DMT1 è stato osservato che il carico tubulare massimo per il glucosio e la soglia renale relativa sono ridotti rispetto al DMT2, per cui la glicosuria compare per livelli di glicemia più bassi. Nello studio è stato dimostrato che nel DMT1 l'escrezione urinaria di glucosio, a parità di dose, è maggiore rispetto a quella osservata nel DMT2. A conferma di tale osservazione, due studi (76-77) hanno documentato che nel DMT1 si ottiene un effetto terapeutico anche con una dose SGLT-2i inferiore rispetto a quella utilizzata normalmente nel trattamento del DMT2. Il livello di glicosuria ottenuta con empagliflozin 2.5 mg (circa 70 g/24 h) è praticamente analoga a quella che si osserva nel DMT2 con una dose quattro volte superiore (Fig. 17). Da qui deriva l'ipotesi che nel DMT1 tali farmaci possano essere efficaci anche a dosi più basse. I presupposti fisiopatologici di tale ipotesi si basano sul fatto che, mediamente, il soggetto con DMT1 ha un andamento più irregolare del profilo glicemico, con una maggior frequenza di picchi iperglicemici e conseguente accentuazione dell'effetto glicosurico del farmaco.

L'aumentata risposta glicosurica allo SGLT2i potrebbe trovare una spiegazione anche nell'iperfiltrazione, fattore di rischio della nefropatia presente in circa il 60% delle persone con DMT1 (78). Alcuni modelli sperimentali di DMT1, infine, documentano un aumento dell'espressione e dell'attività dei cotrasportatori sodio-glucosio (79-80). L'insieme di tutti questi fattori potrebbe, dunque, tradursi in un maggiore effetto glicosurico.

Il primo studio pilota con SGLT-2i, della durata di otto settimane, condotto in un piccolo gruppo di pazienti con DMT1 (81) ha evidenziato una riduzione significativa, seppur di piccola entità, della HbA1c e della glicemia insieme alla riduzione delle ipoglicemie sintomatiche (dato non confermato nei successivi trial randomizzati), una riduzione del fabbisogno insulinico (inizialmente considerato come un aspetto positivo) e del peso corporeo. Uno studio proof of concept (82), della durata di due settimane ha valutato la curva dose-risposta con dapagliflozin in 70 pazienti con DMT1 evidenziando un aumento dose-dipendente della glicosuria, un effetto neutro sul profilo glicemico delle 24 ore e solo un modesto effetto dose-dipendente sulla glicemia media. Il fabbisogno insulini-

co si riduceva del 15-16% unicamente a carico della dose prandiale, mentre non si osservava riduzione alcuna del fabbisogno di insulina basale.

Risultati simili sono stati ottenuti con canagliflozin, in uno studio83 che ha evidenziato una riduzione della HbA1c pari a 0.3-0.4% alla dose di 100 e 300 mg, in associazione a una modesta riduzione dei livelli di glicemia a digiuno e del dosaggio dell'insulina.

Principali studi clinici randomizzati

Nello studio a gruppi paralleli con placebo in doppio cieco EASE-1 (76) è stato confrontato l'effetto di empagliflozin alla dose di 2.5 mg, 10 mg o 25 mg die in aggiunta all'insulina per 4 settimane. Pieber e colleghi hanno osservato una riduzione significativa di HbA1c [4-5 mmol/mol (-0.4%), p<0.05)], della dose totale di insulina (-0.07-0.09 U/kg) e del peso (-1.5-1.9 kg), con un effetto trascurabile sulla glicemia a digiuno e un effetto più rilevante sulla glicemia media (Fig. 18).

Nell studio EASE-2 (84) le dosi di empagliflozin 10 e 25 mg, comportavano un'analoga riduzione dell'HbA1c (-0.4%). Lo studio EASE-3 ha evidenziato che l'impiego di una dose (2.5 mg) ancor più bassa di empagliflozin, per un anno, aveva un effetto trascurabile sui livelli di HbA1c (-0.25%). Una migliore efficacia veniva riscontrata nei soggetti con livelli iniziali di HbA1c più elevati ma, l'ipotesi che nel DMT1 si possa ottenere un'efficacia sui valori di HbA1c con dosi inferiori di SGLT-2i non è stata confermata dall'insieme di tali osservazioni. In entrambi gli studi il filtrato glomerulare rimaneva invariato (Fig. 18).

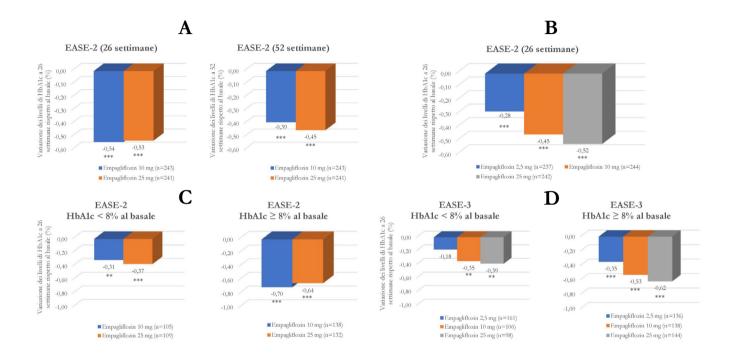
Quello di Shimada A. e colleghi (85) è, ad oggi, l'unico studio eseguito in soggetti con DMT1 di etnia diversa da quella caucasica. Si tratta di uno studio di breve durata condotto in una popolazione giapponese. Il trattamento con dapagliflozin induceva una glicosuria delle 24 h di circa 100 g, con una riduzione dell'HbA1c pari a 0.35%.

Nello studio DEPICT-1 (86), condotto in pazienti con DMT1 con inadeguato controllo glicemico, il trattamento con 5 o 10 mg di dapagliflozin per 52 settimane ha indotto una riduzione di HbA1c di almeno 0.5%, in assenza di eventi ipoglicemici severi, in una maggiore percentuale di soggetti rispetto al gruppo placebo. Inoltre, è stata osservata una riduzione del fabbisogno quotidiano di insulina di circa il 15% (Fig. 19).

Nello studio DEPICT-2 (87), della durata di 24 settimane, il trattamento con dapagliflozin 10 mg e 25 mg rispetti-

Figura 18. Studio EASE 2 (26 settimane) e EASE 3 (54 settimane) - A: Variazioni di HbA1c con empaglifozin rispetto al basale alla settimana 52 (EASE-2) e alla settimana 26 (EASE-3). B: Variazioni di HbA1c con empaglifozin rispetto al basale alla settimana 26 (endpoint negli studi EASE-2 and EASE-3) e alla settimana 52 (EASE-2). C: Variazioni di HbA1c con empaglifozin rispetto al basale alla settimana 26 nei sottogruppi di HbA1c basale (<8% e ≥8%). (Dati ottenuti mediante mixed-model repeated measures analysis. **p= 0.001 e ***p=0.0001 risetto al placebo).

Adattato da Rosenstock J. The EASE Trials. 2018



vamente, induceva una riduzione di HbA1c dello 0.37% e 0.42%, una modesta riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero, a fronte di un aumento gli eventi di chetosi con sospensione del trattamento con il farmaco nel 3% dei pazienti. Questi eventi erano più numerosi rispetto a quanto osservato in DEPICT-1, una differenza che potrebbe essere imputata ad uno specifico intervento educativo cui i soggetti di questo studio venivano sottoposti (Tab. IV).

Da questi studi non emerge una significativa differenza nel numero di ipoglicemie tra soggetti assegnati a placebo e quelli trattati con SGLT-2i, mentre ridotta appare la variabilità glicemica. Tuttavia, al fine di poter apprezzare appieno i benefici terapeutici di questi farmaci, sembra indispensabile operare un'attenta selezione dei pazienti, con particolare riguardo alla loro capacità di applicare la conta dei carboidrati, eseguire un regolare controllo della chetonemia e gestire, autonomamente il controllo glicemico. In uno studio pilota con sotagliflozin (88), un doppio inibitore SGLT-1/2 condotto in 33 soggetti, di cui 16 randomizzati a sotagliflozin e 17 a placebo si è osservata una riduzione del fabbisogno insulinico del 32% e una riduzione della glicemia media registrata con CGM (Continuous Glucose Monitoring). Si è anche osservato, rispetto al placebo, un aumento significativo del tempo trascorso nel range di glicemia compreso 70-180 mg/dL e una riduzione di quello trascorso in iperglicemia (>180 mg/dL).

Nello studio inTANDEM-1 (89) sono stati reclutati soggetti con DMT1 in trattamento insulinico ottimizzato per sei mesi, nei quali è stato aggiunto per altri sei mesi placebo o sotagliflozin. Anche in pazienti già in trattamento intensificato e con un buon valore di HbA1c di partenza lo studio dimostrava una riduzione di HbA1c di circa 0.4%. Inoltre, in un sottogruppo di 136 soggetti dello studio inTANDEM-1 monitorati con CGM, si documentava una maggiore stabilizzazione delle glicemie e una minore permanenza a livelli glicemici >180 mg/dL.

Figura 19. Studio DEPICT-1. **A:** Variazione percentuale dei pazienti con DMT1 trattati con dapaglifozin che ottenevano una riduzione di HbA1c ≤0.5% in assenza di ipoglicemie gravi. **B:** Variazioni della dose totale giornaliera di insulina (TDD)

Adattata da Dandona P. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017

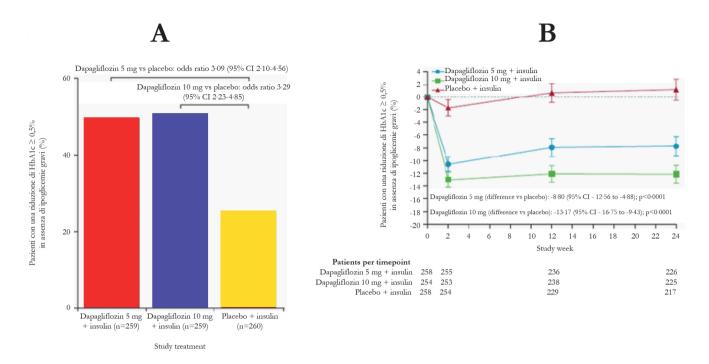


Tabella IV. Studio DEPICT-2. Frequenza degli eventi avversi correlati al farmaco in studio e chetoni-correlati Adattato da Mathieu C. Diabetes Care. 2018

	Dapaglifozin 5 mg + insulina (n = 271) (%)	Dapaglifozin 10 mg + insulina (n = 270) (%)	Placebo + insulina (n = 270) (%)
Eventi avversi gravi (SAEs)			
≥1 SAEs	18 (6,6)	7 (2,6)	5 (1,8)
≥1 SAEs correlati al farmaco in studio	13 (4,8)	3 (1,1)	2 (0,7)
SAEs con sospensione dello studio	12 (4,4)	3 (1,1)	3 (1,1)
Morte	0	0	0
Eventi chetoni-correlati			
≥ SAEs chetoni-correlati	9 (3,3)	3 (1,1)	0
SAEs chetoni-correlati con sospensione dello studio	8 (3,0)	2 (0,7)	0

Nel DMT1 la riduzione dell'iperfiltrazione indotta da SGLT-2i appare, ovviamente, massimizzato. Škrtić e colleghi (90) hanno dimostrato come nei soggetti con DMT1 iperfiltranti la riduzione del tono dell'arteriola glomerulare afferente e la conseguente vasodilatazione favorisca l'aumento della pressione idrostatica intra-glomerulare. Tale effetto è stato attribuito all'aumentata attività dei SGLT2 con conseguente riduzione del carico di sodio a

Tabella V. Raccomandazioni per i pazienti con diabete tipo 1 che intraprendono una terapia aggiuntiva con SGLT2i

Il trattamento è sconsigliato nei pazienti con DMT1 scarsamente controllato (HbA1c >75 mmol/mol (9%) e con storia di chetoacidosi diabetica (DKA)

Nei pazienti che utilizzano il microinfusore insulinico il rischio di DKA è aumentato

È raccomandato l'utilizzo della dose minima utile di SGLT-2i per ottenere i benefici clinici

Ridurre l'insulina prandiale del 10-20%, e aggiustare la dose di insulina prandiale e basale sulla base di frequenti misurazioni della glicemia pre- e post-prandiale

Una volta instaurato il trattamento con SGLT-2i, occorre rivalutare il rapporto insulina/carboidrati del paziente

Fornire al paziente un misuratore della chetonemia ed educarlo alla diagnosi e alla gestione della chetoacidosi diabetica

Misurare la chetonemia in caso di malattie intercorrenti e quando la glicemia è >160 mg/dL;

Interrompere il trattamento con SGLT-2i in caso di malattie intercorrenti, o condizioni predisponenti alla disidratazione (es: diarrea), o ridotto apporto di liquidi

Informare il paziente sull'aumentato rischio di infezioni micotiche genitali

livello della macula densa e quindi riduzione della produzione di adenosina e del suo effetto vaso-costrittivo a livello dell'arteriola afferente. Gli inibitori di SGLT-2 sembrano, almeno parzialmente, correggere questa condizione ripristinando il tono dell'arteriola afferente con riduzione della pressione idrostatica intra-glomerulare e della frazione di filtrazione (91).

Infine, va ricordato che la riduzione del peso corporeo di circa 2.0-2.5 kg e della pressione arteriosa, ampiamente descritti nel DMT2 sono confermati anche nel DMT1. Uno studio pilota ha valutato l'effetto sull'escrezione renale di acido urico durante *clamp* in soggetti con DMT1 (92). All'aumentare della glicemia si osservava una riduzione progressiva dei livelli plasmatici di acido urico, con contestuale aumento della sua escrezione frazionale. Lo stesso tipo di andamento dell'escrezione di acido urico si ottiene dopo trattamento con SGLT-2i. Il significato clinico di questa riduzione non è completamente chiaro ma viene ipotizzato un possibile effetto positivo.

Sicurezza d'uso degli inibitori di SGLT-2 nei pazienti con DMT1

McCrimmon e colleghi (93), in una analisi degli effetti collaterali e delle controindicazioni presenti in tutti gli studi di fase III condotti con SGLT-2i nei pazienti con DMT1, hanno documentato un aumento del rischio di chetoacidosi e di infezioni genitali senza incremento del rischio di ipoglicemie severe.

Anche i risultati inerenti alla sicurezza generale dei due trial EASE-1 e EASE-2, condotti con empagliflozin (84),

hanno evidenziato un aumento significativo del numero degli eventi correlati al trattamento e di quelli che hanno portato ad un'interruzione del trattamento, oltre ad un aumento di tre volte del numero di infezioni genitali e di eventi legati alla riduzione della volemia.

Negli studi sopra citati è stata posta grande attenzione nell'aggiudicare gli episodi di chetoacidosi: il numero di eventi aggiudicati nello studio EASE è stato di 47, di cui 9 severi, 25 moderati e 13 lievi, oltre ad altri 39 potenziali casi di chetoacidosi. Dei 47 casi aggiudicati, 6 hanno riguardato il gruppo placebo, 21 il gruppo trattato con empagliflozin 10 mg, 18 il gruppo trattato con empagliflozin 25 mg.

ZUn piccolo studio (94) aperto, di cross-over, ha analizzato gli effetti acuti dell'aggiunta di dapagliflozin all'insulina nel DMT1 su insulino-sensibilità, escursioni glicemiche postprandiali e produzione di chetoni in corso di *clamp* iperinsulinemico euglicemico e OGTT. La somministrazione di dapagliflozin a breve termine non influenzava le escursioni postprandiali della glicemia né la sensibilità insulinica. Dopo OGTT si osservava una riduzione dei corpi chetonici ed un incremento di GLP-1, in misura maggiore con il trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo. Il livello di acidi grassi liberi non differiva nei due gruppi di trattamento e la chetonuria era assente in entrambi.

Accanto alle più note condizioni che sono alla base della chetoacidosi, quali l'aumento della lipolisi e la riduzione dell'insulinemia, è stato ipotizzato un contributo diretto del rene che comporterebbe un aumento del *reservoir*

renale e del riassorbimento dei corpi chetonici (95). Non esistono invece evidenze su un eventuale aumento della natriuresi, fenomeno che si baserebbe su un aumento compensatorio di altri trasportatori tubulari del sodio. Nello studio DEPICT (96), è stato evidenziato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di β-idrossi-butirrato per riduzioni della posologia di insulina >20%. Pertanto, si raccomanda che nei soggetti con DMT1 che iniziano terapia aggiuntiva con SGLT-2i, si debba limitare al massimo del 20% la riduzione della dose giornaliera di insulina (93). La Tabella V riassume le correnti raccomandazioni da osservare quando si introduce un SGLT2i nella terapia della persona con DMT1.

Alla luce dei risultati disponibili, l'impiego di SGLT-2i nel DMT1 in aggiunta alla terapia insulinica sembra percorribile. Recentemente il Comitato per i prodotti Medici per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha dato una raccomandazione positiva per l'uso di dapagliflozin nei soggetti adulti con DMT1 con un BMI >27kg/m² che non raggiungano il target glicemico nonostante l'intensificazione della terapia insulinica. Una preoccupazione rispetto al rischio di chetoacidosi è stata avanzata dalla FDA dopo l'analisi dei dati di sotagliflozin con un voto pari tra coloro che, nella commissione di valutazione, hanno dato parere positivo e quelli che lo hanno formulato negativo per l'indicazione all'uso di sotagliflozin nel soggetto con DMT1. Una decisione finale è attesa per la fine di Marzo 2019.

Infine, a completamento delle conoscenze sarebbero auspicabili studi che permettano di definire:

- la dose-risposta degli SGLT2i in pazienti con e senza compromissione renale
- l'identificazione di biomarcatori in grado di identificare i pazienti a rischio di chetoacidosi
- l'effetto nel DMT1 sulla malattia cardiovascolare e/o insufficienza renale

Va in ogni caso sottolineato che l'utilizzo degli SGLT-2i nel DMT1 non può prescindere da un'adeguata educazione del paziente e degli operatori sanitari coinvolti nel percorso terapeutico.

HIGHLIGHTS

- La soglia renale della glicosuria nei pazienti con diabete tipo 1 sembra essere più bassa rispetto a quella dei pazienti con diabete tipo 2
- L'aggiunta di SGLT-2i al trattamento insulinico nel diabete tipo 1 comporta una riduzione della HbA1c dello 0.3-0.5% e

- del fabbisogno insulinico, in presenza di un aumento di trequattro volte del rischio di chetoacidosi
- L'utilizzo degli SGLT-zi nel diabete tipo i non appare associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia
- Anche nel diabete tipo 1 gli SGLT-zi esercitano un effetto di riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa
- Si raccomanda la massima attenzione nella scelta del soggetto da avviare al trattamento con SGLT2i e una sua attenta sorveglianza
- È indispensabile implementare processi educativi per la persona con diabete tipo 1 così come per tutti gli operatori coinvolti nel percorso terapeutico

ESISTE UN RUOLO PER GLI AGONISTI DEL RECETTORE DI GLP-1 COME TRATTAMENTO AGGIUNTIVO DEL DIABETE TIPO 1?

La terapia con insulina è assolutamente necessaria nel DMT1 e, se applicata in modalità intensiva, può ridurre il rischio o ritardare la comparsa delle complicanze croniche della malattia (97).

I dati dello Exchange Participants (98), una database di 26.000 pazienti di età compresa tra <1 e 93 anni con DMT1, ha mostrato che la percentuale di pazienti tra i 18 e i 25 anni che riesce a raggiungere valori di HbA1c<7%, livello raccomandato per la maggior parte dei pazienti adulti con DMT1, è inferiore al 15% mentre meno di un paziente su tre in età più avanzata raggiunge l'obiettivo terapeutico. A questa bassa percentuale di pazienti in controllo metabolico ottimale si accompagna un'incidenza elevata di ipoglicemie, con 62 episodi/100 pazienti per anno. Al-

tri due aspetti non trascurabili nella gestione del DMT1 riguardano l'aumento di peso e il fatto che la terapia insulinica non riesca a fronteggiare l'aumento paradosso di glucagone tipico del soggetto con DMT1 (99). Il potenziale uso degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) in associazione alla terapia insulinica del soggetto con DMT1 rappresenta un tentativo di migliorare sia tutti gli elementi summenzionati sia il controllo glicemico.

Razionale dell'uso degli GLP-1 RA in aggiunta al trattamento insulinico

Nel DMT1 la funzione residua beta-cellulare è minima, se non completamente assente. Pertanto, in questi soggetti i GLP-1 RA non possono esercitare effetto alcuno sulla stimolazione della secrezione insulinica.

Il razionale per l'uso di queste molecole si basa dunque sulla loro azione su altri sistemi fisiologici (Fig. 20) e, in particolare, su:

- rallentamento della velocità di svuotamento gastrico
- riduzione dell'apporto calorico, in virtù dell'effetto sul sistema fame-sazietà e conseguente miglioramento dell'equilibrio insulina-carboidrati e riduzione del peso corporeo
- inibizione diretta o indiretta della secrezione di glucagone (100).

Figura 20. Razionale dell'aggiunta di GLP-1 RA alla terapia con insulina nei pazienti con diabete tipo 1. Adattato da Frandsen et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016

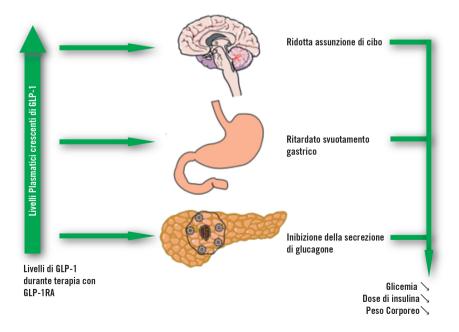
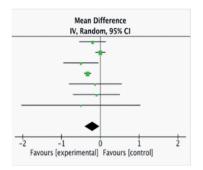


Tabella VI. Studio di metanalisi: effetto della terapia combinata con GLP-1RA e insulina rispetto al placebo sui livelli di HbA1c. Adattato da Wanq W. Diabetes Ther. 2017

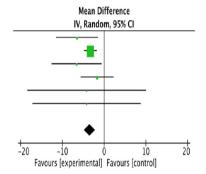
	Experimental Control					Mean Difference		
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Totale	Weight	IV, Random, 95% CI
Dejgaard 2015	8.15	0.8419	46	8.35	0.8223	44	15,7%	-0.20 [-0.54, 0.14]
Frandsen 2015	8.2	0.2	18	8.2	0.2	18	27,7%	0.00 [-0.13, 0.13]
Hari Kumar 2013	7.4	0.4	6	7.9	0.4	6	11,5%	-0.50 [-0.95, -0.05]
Kuhadiya 2016	7.06	0.15	16	7.39	0.11	17	29,7%	-0.33 [-0.42, -0.24]
Rother 2009	6.51	0.56	5	6.64	0.64	7	6,3%	-0.13 [-0.81, 0.55]
Sarkar 2014	6.6	0.5	5	6.7	0.6	8	7,7%	-0.10 [-0.70, 0.50]
Y.Hamamoto 2012	7.3	1.5	5	7.8	0.9	5	1,5%	-0.50 [-2.03, 1.03]
Total (95% CI)			101			105	100,0%	-0.21 [-0.40, -0.02]



Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 18.39$, df = 6 (P = 0.005); $I^2 = 67\%$ Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)

Tabella VII. Studio di metanalisi: effetto della terapia combinata con GLP-1RA e insulina rispetto al placebo sul peso corporeo.

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Totale	Weight	IV, Random, 95% CI
Dejgaard 2015	86.5 12	2.7962	46	93	11.5121	44	7.1%	-6.50 [-11.52, -1.48]
Frandsen 2015	72.7	2.9	18	76	1.7	18	74.4%	-3.30 [-4.85, -1.75]
Hari Kumar 2013	55.7	2.9	6	62.3	6.9	6	5.0%	-6.60 [-12.59, -0.61]
Kuhadiya 2016	78	5	16	79.7	6.5	17	11,5%	-1.70 [-5.64, 2.24]
Rother 2009	74.2	12.6	5	78.4	12.1	7	0,9%	-4.20 [-18.42, 10.02]
Sarkar 2014	72.7	11.8	5	76.9	11.3	8	1,1%	-4.20 [-17.17, 8.77]
Total (95% CI)			96			100	100,0%	-3.53 [-4.86, -2.19]



Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 18.39$, df = 6 (P = 0.005); $I^2 = 67\%$ Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)

Questo razionale è sostenuto da un piccolo studio, crossover, di fisiopatologia clinica (101). Soggetti con DMT1 venivano avviati, il primo giorno, alla terapia con un sistema semi-integrato di infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) e monitoraggio continuo della glicemia (CGM) (open loop pump), al termine del quale veniva somministrata liraglutide oppure placebo. Il giorno successivo i pazienti venivano assegnati a un sistema totalmente integrato, ossia automatico, che non richiedeva l'intervento del paziente per regolare la somministrazione di insulina (closed loop pump). I risultati ottenuti dalla misurazione della glicemia, dell'insulina e del glucagone, hanno dimostrato un compenso glicemico migliore nel giorno in cui veniva somministrata liraglutide, con livelli di glicemia sia basale sia post-prandiale più vantaggiosi, nonostante l'erogazione di una minore dose di insulina. Inoltre, la somministrazione di liraglutide si

associava ad una significativa riduzione dei livelli di glucagone totale e post-prandiale.

Evidenze cliniche circa l'uso degli GLP-1 RA in aggiunta al trattamento insulinico

Fino al 2016 pochi studi hanno valutato l'effetto dell'aggiunta di GLP1RA alla terapia insulinica in soggetti con DMT1. In totale, sono stai valutati 206 pazienti (101 trattati con GLP-1RA e 105 controlli) che sono stati oggetto di una metanalisi (102). Tre di questi studi hanno impiegato exenatide e quattro liraglutide, tutti confrontati verso placebo. Nella maggioranza degli studi, le dosi di insulina sono state adattate impiegando, nel braccio controllo e in quello con placebo, lo stesso algoritmo di titolazione. La meta-analisi ha evidenziato una differenza modesta ma significativa dei livelli di HbA1c pari a -0,21% seppure con un'ampia variabilità tra i vari studi (Tab. VI). Nei tre

studi condotti su un numero più ampio di soggetti, si evidenziava una differenza marcata e significativa del peso corporeo con una riduzione media di 3,5 Kg con GKP1RA con un follow-up variabile da 4 a 24 settimane. Infine, è stata osservata una modestissima riduzione del dosaggio giornaliero totale di insulina (-0,11 U/kg; Tab. VII). Invariata risultava la frequenza di ipoglicemia. La metanalisi concludeva che la modesta riduzione di HbA1c, la marcata riduzione del peso corporeo e il minor fabbisogno di insulina, supporterebbero l'utilizzo della combinazione GLP-1 RA e insulina nei soggetti con DMT1.

Gli studi ADJUNCT ONE¹⁰³ e ADJUNCT TWO¹⁰⁴ hanno reclutato un'ampia popolazione di pazienti, rispettivamente 1393 e 832, con un'età media di circa 44 anni con diagnosi di DMT1 da circa 20 anni e livello medio di Hb1Ac superiore a 8%. Nei due studi della durata, rispettivamente, di 1 anno e 24 settimane, i soggetti sono stati randomizzati a trattamento con liraglutide (1,8, 1,2 e 0,6 mg/die) o placebo. Di questi pazienti circa il 27% è stato trattato con la terapia insulinica sottocutanea continua (CSII) mentre i restanti soggetti erano in trattamento con iniezioni multiple giornaliere (MDI). La popolazione diabetica è stata quindi valutata in base alla persistenza di secrezione endogena di insulina residua (peptide-C>0,3 nmol; 15% del totale dei soggetti reclutati) o assente.

Lo studio ADJUNCT ONE ha mostrato una riduzione dei livelli di HbA1c più accentuata nei soggetti trattati con liraglutide soprattutto per dosaggi più alti del farmaco per quanto, nel tempo, l'effetto del farmaco sui livelli di HbA1c tendeva a ridursi. Nel contempo, la dose di insulina totale di insulina si riduceva soprattutto a carico della dose pre-prandiale. Tale effetto era più evidente alle dosi di liraglutide 1,8 e 1,2 mg (rapporto rispetto al basale 0,92 [95% CI 0,88; 0,96], p<0,0001 per liraglutide 1,8 mg; 0,95 [95% CI 0,91; 0,99], p=0,0148 per liraglutide 1,2 mg). Peraltro, questo "effetto risparmio", potrebbe essere legato alla modalità di titolazione dell'insulina impiegata nel protocollo. Nello studio ADJUNCT ONE la dose di insulina veniva ridotta del 10% all'inizio del trattamento, con successive riduzioni del dosaggio del 10% in concomitanza con l'aumento della dose di liraglutide al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia. Inoltre, nell'ADJUNCT ONE, a differenza dello studio ADJUNCT TWO, la titolazione dell'insulina avveniva senza limitazione alcuna. Le riduzioni di HbA1c rispetto al valore basale erano maggiori nei soggetti con peptide-C dosabile (-0,83% e -0,71%, rispettivamente) rispetto ai soggetti con peptide-C indosabile (-0,47% e -0,44%, rispettivamente). Il dosaggio di liraglutide più basso (0,6 mg) non comportava differenze nella riduzione di HbA1c tra pazienti con peptide-C dosabile e peptide-C indosabile (0,42% e 0,44%, rispettivamente).

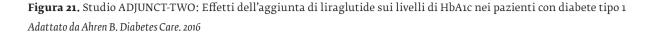
Il tasso di episodi ipoglicemici sintomatici era maggiore nei soggetti con liraglutide 1,8 mg/die (16,5 eventi/anno); 1,2 mg/die (16,1 eventi/anno) e 0,6 mg/die (15,7 eventi/anno) rispetto al placebo (12,3 eventi/anno). Tale differenza era statisticamente significativa con i dosaggi di liraglutide di 1,8 e 1,2 mg/die.

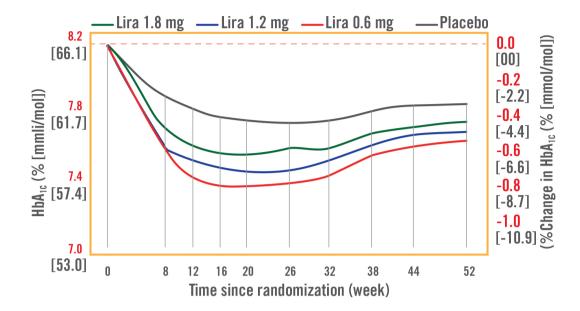
L'incidenza di eventi iperglicemici con chetosi è stata pari a 11,2% (0,28 eventi/anno) per liraglutide 1,8 mg/die, 7,5% (0,15 eventi/anno) per liraglutide 1,2mg/die e 6,3% (0,17 eventi/anno) per liraglutide 0,6 mg verso il placebo (6,9%,0,12 eventi/anno) con una differenza statisticamente significativa per liraglutide 1,8 mg rispetto al placebo. Il trattamento con liraglutide si associava ad una maggiore frequenza di effetti gastrointestinali, con una aderenza al trattamento minore rispetto al gruppo con placebo.

Gli Autori dello studio ADJUNCT ONE concludevano che l'aggiunta di liraglutide alla terapia insulinica è in grado di ridurre i livelli di HbA1c, la dose di insulina totale e il peso corporeo in una popolazione rappresentativa della maggior parte dei pazienti con DMT1, a discapito, tuttavia, di un aumento modesto di ipoglicemie sintomatiche e di iperglicemia con chetosi.

Nell'ADJUNCT TWO il campione dello studio era più piccolo (n=832). All'inizio del trattamento veniva stabilita la dose massima di insulina accettabile per effetto del processo di titolazione del farmaco. Le caratteristiche dei soggetti erano simili a quelli delle persone con DMT1 reclutate nello ADJUNCT ONE. Dall'inizio del trattamento alla settimana 26, i livelli di HbA1c rimanevano in gran parte invariati nei pazienti trattati con placebo (-0,01%), mentre una riduzione statisticamente significativa di HbA1c è stata osservata per tutte le dosi di liraglutide (-0,35% [95% CI -0,50; 0,20], p<0,0001 per liraglutide 1,8 mg; -0,23% [95% CI -0,38; -0,08], p=0,0021 per liraglutide 1,2 mg; 0,24% [95% CI -0,39; -0,10], p=0,0011 per liraglutide 0,6 mg; Fig. 21).

La dose di insulina totale diminuiva in modo dose-dipendente in presenza di liraglutide. Tale riduzione era soprattutto dovuta alla riduzione dell'insulina prandiale. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, l'inciden-





za di ipoglicemia sintomatica aumentava nei soggetti trattati con liraglutide 1,2 mg rispetto al placebo (21,3 vs 16,6 eventi/anno), mentre, per tutte le dosi non emergeva alcuna differenza. Infine, con l dose di liraglutide 1,8 mg si osservava un più alto tasso di episodi iperglicemici con chetosi con rispetto a placebo (0,5 vs 0,1 eventi per/anno; p=0.01).

Alla luce dei risultati descritti, gli Autori concludevano che in soggetti con DMT1 di lunga durata, liraglutide, in aggiunta al trattamento insulinico, comporta un miglioramento dei livelli di HbA1c, una riduzione del peso corporeo a fronte di un aumento del rischio di ipoglicemia (con liraglutide 1,2mg) e di iperglicemia con chetosi (con liraglutide 1,8 mg).

Per concludere, i problemi relativi all'utilizzo degli GLP-1 RA come terapia aggiuntiva al trattamento insulinico, riguardano principalmente l'aumento del rischio di ipoglicemia e di episodi di chetoacidosi, degli effetti gastrointestinali, del numero di iniezioni giornaliere e, infine, dei costi (105).

Tuttavia, l'utilizzo di tali farmaci può migliorare i livelli di HbA1c, ridurre il peso corporeo, diminuire la dose giornaliera dei boli di insulina e/o di insulina basale, con effetti, comunque, modesti.

Qualora si volesse prendere in considerazione l'aggiunta di un GLP1RA è indispensabile tenere in considerazione che i soggetti con DMT1 non rappresentano un gruppo omogeneo: i pazienti in sovrappeso e coloro che non raggiungono gli obiettivi di HbA1c con la terapia insulinica hanno maggiori probabilità di beneficiare di questa terapia aggiuntiva.

HIGHLIGHT

- Il principale razionale per l'uso dei farmaci GLP-1RA nel DMT1 è rappresentato dalla possibilità di sopprimere gli elevati livelli di glucagone
- Gli effetti principali degli GLP-1RA consistono in una modesta riduzione della HbA1c (0,2-0,45%), una riduzione del peso corporeo di circa 3-4 kg, una riduzione del fabbisogno di insulina del 5%
- Gli eventi avversi osservati consistono in aumento delle ipoglicemie e degli episodi di chetoacidosi diabetica
- Gli effetti di riduzione di HbA1c sono più evidenti nei pazienti con DMT1 e persistenza di peptide-C
- Il paziente ideale per il trattamento aggiuntivo con GLP-1RA potrebbe essere il paziente sovrappeso/obeso oppure il soggetto in cui persistono livelli dosabili di peptide-C.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: How close can we get to physiology in people with diabetes? Diabetes, Obes Metab 17: 1011-20, 2015.
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. Clin Pharmacokinet 56: 649-660, 2017.
- 3. Leohr J, Pratt E, Heilmann C, Johnson J, Kelly R, Lanschulz W. A novel insulin lispro formulation containing citrate and treprostinil demonstrates faster absorption and onset of insulin action in healthy subjects. Diabetes 66: A253, 2017.
- 4. Andersen G, Meiffren G, Lamers D, et al. Ultra-rapid Bio-Chaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 20: 2627-2632, 2018.
- 5. Bode B. Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart Both in Combination With Insulin Detemir in Adults With Type 1 Diabetes. Present 78th Annu Sci Sess ADA. 2018.
- 6. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). In: Diabetes Care 40: 943-950, 2017.
- 7. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, Birk Østerskov A R-JD. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. Diabetes, Obes Metab 20: 1148-1155, 2018.
- 8. John B. Buse, Anders L. Carlson, Mitsuhisa Komatsu, Ofri Mosenzon, Ludger Rose, Bo Liang, Kristine Buchholtz, Hiroshi Horio TK. Fast acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double blind trial. Diabetes, Obes Metab 20: 2885-2893, 2018.

- 9. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. Diabetes Spectr 17: 183-190, 2004.
- 10. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. Diabet Med 27: 136-42, 2010.
- 11. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. Diabetes, Obes Metab 20: 1615-1622, 2018.
- 12. De Block C, Carlson, A, Ludger R, Gondolf T, Gorst-Rasmussen LW. Hypoglycemia with Mealtime Fast-Acting Insulin Aspart vs. Insulin Aspart Across Two Large Type 1 Diabetes Trials. Diabetes 67(Suppl. 1), 2018.
- 13. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 18: 903-910, 2017.
- 14. Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. J Diabetes Investig 9: 303-310, 2018.
- 15. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, Hans DeVries J, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T BT. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab 2018.
- 16. Kadza, Christof M.; Leohr, Jennifer; Liu, Rong; Hardy, Thomas; Reddy, Shoba; Chua, Shane P.C.; Guo, Xiaonan; Hovelmann, Ulrike; Kapitza C. Ultra-rapid Lispro (URLi) Shows Faster Absorption of Insulin Lispro vs. Lispro during Insulin Pump (CSII) Use in Patients with T1D. Diabetes 67 (Suppl. 1), 2018.
- 17. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. Diabetes, Obes Metab 16: 873-6, 2014.
- 18. Reinhard HA Becker, Raphael Dahmen, Karin Bergmann, Anne Lehmann TJ and TH. New insulin glargine 300 U.mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with

- insulin glargine 100 U.mL-1. Diabetes Care 38: 637-643, 2015.
- 19. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Haahr H. The pharmacodynamic variability of insulin degludec is consistently lower than insulin glargine over 24 hours at steady state. Diabetes 60 (Suppl. 1), 2011.
- 20. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Bøttcher SG, Granhall C, Haahr H. Insulin degludec: Two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. Diabetologia 2011.
- 21. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Bøttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015.
- 22. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 8: 2217-2225, 2015.
- 23. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Hirose T. Sustained glycemic control and less nocturnal hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL over 12 months in Japanese people with T1DM (edition JP 1). Diabetes Res Clin Pract 122: 133-140, 2016.
- 24. Heller, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H BBBB-BT 1 TI. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 379: 1489-97, 2012.
- 25. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN®Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med 30: 1293-7, 2013.
- 26. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 16: 164-76, 2015.
- 27. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in pa-

- tients with type 1 diabetes the SWITCH 1 randomized clinical trial. JAMA J Am Med Assoc 318: 33-44, 2017.
- 28. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of o.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. Diabetes and Metabolism. 44: 15-21, 2018.
- 29. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. Diabetes, Obes Metab 19: 1032-1039, 2017.
- 30. Hompesch M, Patel DK, LaSalle JR, Bolli GB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of new generation, longer-acting basal insulins: potential implications for clinical practice in type 2 diabetes. Postgrad Med. January 2019. doi:10.1080/00325481.2019.1568136 [Epub ahead of print].
- 31. David S. Schade VV. To Pump or Not to Pump. Diabetes Care 25: 2100-2102, 2002.
- 32. Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Italy: Third National Survey. Diabetes Technol Ther 17: 96-104, 2015.
- 33. Heller S, White D, Lee E, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: The REPOSE Trial. Health Technol Assess 21: 1-278, 2017.
- 34. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane database Syst Rev (6):CD005542, 2016.
- 35. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 157: 336-47, 2012.
- 36. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. Diabetes Care 25: 2074-80, 2002.

- 37. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: Appropriate and inappropriate meta-analysis. J Diabetes Sci Technol 7: 1567-74, 2013.
- 38. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. JAMA J Am Med Assoc 318: 1358-1366, 2017.
- 39. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: Observational study. BMJ 350: h3234, 2015.
- 40. Bergenstal RM, Tamborlane W V, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 363: 311-320, 2010.
- 41. Davis T, Salahi A, Welsh JB, Bailey TS. Automated insulin pump suspension for hypoglycaemia mitigation: Development, implementation and implications. Diabetes, Obes Metab 17: 1126-32, 2015.
- 42. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. JAMA J Am Med Assoc 310: 1240-7, 2013.
- 43. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-Glucose management system: A long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 41: 303-310, 2018.
- 44. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. Diabetes Care 41: 2155-2161, 2018.
- 45. Lynch P. Cost-Effectiveness Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Injection vs. Multiple Daily Injections in Type 1 Diabetes Patients: An Italian Perspective. Diabetologia 51 (Suppl 1): S405-S406.
- 46. Roze S. Health-economic evaluation of sensor-augmented pum (SAP) vs insulin pump therapy alone (CSII) in type idiabetes patients, in Italy. 9th Int Conf Adv Technol Treat Diabetes, Milan 2016.
- 47. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous

- subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: A systematic review. Diabet Med 32: 1415-24, 2015.
- 48. Roze S, Duteil E, Delbaere A, et al. Projection of health-economic benefits of sensor-augmented pump (SAP) versus insulin pump therapy alone (CSII), in type 1 diabetes patients, in denmark. Diabetes Technol Ther 18 Suppl 1: A1-139, 2016.
- 49. http://aemmedi.sezioniregionali.it/emiliaromagna/.
- 50. Standard di cura del diabete mellito AMD-SID 2018.
- 51. Scaramuzza A, Pinelli L, Salardi S, et al. Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore sottocutaneo di insulina in età pediatrica. G It Diabetol Metab 28: 253-260. 2008.
- 52. Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, et al. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Nutr Metab Cardiovasc Dis 28: 335-342, 2018.
- 53. Leelarathna L, Roberts SA, Hindle A, et al. Comparison of different insulin pump makes under routine care conditions in adults with Type 1 diabetes. Diabet Med 34: 1372-1379, 2017.
- 54. Ginsberg BH. Patch Pumps for Insulin. J Diabetes Sci Technol 13: 27-33, 2018.
- 55. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy: Results of the First Randomized Treat-to-Target Study. Diabetes Technol Ther 10: 377-83, 2008.
- 56. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: A randomised controlled trial. Diabetologia 55: 3155-62, 2012.
- 57. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygało K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Endocrinol 166: 567-74, 2012.
- 58. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med 25: 765-74, 2008.
- 59. Briganti EM, Summers JC, Fitzgerald ZA, Lambers LNJ, Cohen ND. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Can Be Used Effectively and Safely in Older Patients with

- Type 1 Diabetes: Long-Term Follow-up. Diabetes Technol Ther 20: 783-786, 2018.
- 60. Weaver KW, Hirsch IB. The Hybrid Closed-Loop System: Evolution and Practical Applications. Diabetes Technol Ther 20: S216-S223, 2018.
- 61. Liberman A, Buckingham B, Phillip M. Diabetes Technology and the Human Factor. Diabetes Technol Ther 16(Suppl 1): S-110-S-118, 2014.
- 62. Derosa G, Molecolare M, Pavia U, Pavia U. Effetti sulla variabilità glicemica, il controllo glico-metabolico e il grado di soddisfazione dei pazienti di un sistema con microinfusore integrato con sensore rispetto al solo microinfusore in pazienti con diabete mellito di tipo 1. Il Giornale di AMD 18: 251-257, 2015.
- 63. Iafusco D, Piscopo A, Zanfardino A et al. Survey sull'utilizzo delle funzioni accessorie del microinfusore di insulina. Congr Naz SIEDP. 2017.
- 64. Tumini S, Lombardo F, d'Annunzio G. Presente e futuro della terapia insulinica nel bambino e adolescente con diabete mellito di tipo 1. G Ital di Diabetol e Metab 34: 124-132, 2014.
- 65. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 390: 2347-2359, 2017.
- 66. Landau Z, Raz I, Wainstein J, Bar-Dayan Y, Cahn A. The role of insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 33(1), 2017.
- 67. Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus-current status and future prospects. Nat Rev Endocrinol 14: 464-475, 2018.
- 68. Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. Diabet Med 35: 450-459, 2018.
- 69. Bally L, Thabit H, Hovorka R. Glucose-responsive insulin delivery for type 1 diabetes: The artificial pancreas story. Int J Pharm 544: 309-318, 2018.
- 70. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: Systematic review and meta-Analysis. BMJ 361: k1310, 2018.
- 71. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patientswith type 1 diabetes. JAMA J Am Med Assoc 316: 1407-1408, 2016.

- 72. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. Diabet Med 3: 306-316, 2018.
- 73. Aleppo G, Webb KM. Integrated insulin pump and continuous glucose monitoring technology in diabetes care today: A perspective of real-life experience with the minimed™ 67oG hybrid closed-loop system. Endocr Pract. 2018. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3885.
- 74. Messer LH. Why Expectations Will Determine the Future of Artificial Pancreas. Diabetes Technol Ther 20: S265-S268, 2018.
- 75. Mondick J, Riggs M, Kaspers S, Soleymanlou N, Marquard J, Nock V. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis to Characterize the Effect of Empagliflozin on Renal Glucose Threshold in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Pharmacol 58: 640-49, 2018.
- 76. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4week, randomized, placebocontrolled trial (EASE1). Diabetes, Obes Metab 17: 928-35, 2015.
- 77. Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther 4: 331-45, 2013.
- 78. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 129: 587-97, 2014.
- 79. Ghezzi C, Wright EM. Regulation of the human Na ⁺ -dependent glucose cotransporter hSGLT2. Am J Physiol Physiol 303: C348-C354, 2012.
- 80. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. J Clin Invest 30: 125-129, 1951.
- 81. Perkins BA, Cherney DZI, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: Results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. Diabetes Care. 37: 1480-1483, 2014.
- 82. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapaglif lozin in type 1 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care 38: 412-9, 2015.
- 83. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotrans-

- porter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 38: 2258-2265, 2015.
- 84. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. Diabetes Care 41: 2560-69, 2018.
- 85. Shimada A, Hanafusa T, Yasui A, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in Japanese participants with type 1 diabetes: Results of a 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. Diabetes, Obes Metab 20: 2190-2199, 2018.
- 86. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 5: 864-76, 2017.
- 87. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 41: 1938-1946, 2018.
- 88. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes. Diabetes Care 38: 1181-8, 2015.
- 89. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. Diabetes Care 41: 1970-1980, 2018.
- 90. Škrtić M, Yang GK, Perkins BA, et al. Erratum to: Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. Diabetologia 57: 2599-02, 2014.
- 91. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Bozovic A, et al. Urinary Adenosine Excretion in Type 1 Diabetes. Am J Physiol Ren Physiol 313: F184-F191, 2017.
- 92. Lytvyn Y, Skrtic M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZI. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. AJP Ren Physiol 308: F77-83, 2015.
- 93. McCrimmon RJ, Henry RR. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. Diabetologia 61: 2126-33, 2018.
- 94. Melmer A, Kempf P, Lunger L, et al. Short-term effects of dapagliflozin on insulin sensitivity, postprandial glucose excursion and ketogenesis in type 1 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled, double

- blind, cross-over pilot study. Diabetes, Obesity and Metabolism 20: 2685-89, 2018.
- 95. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. Clin Ther 8: 2654-64, 2016.
- 96. Henry RR, Dandona P, Pettus J, Mudaliar S, Xu J, Hansen L. Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: A post hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting β-hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study. Diabetes, Obes Metab 9: 814-21, 2017.
- 97. Care D, Suppl SS. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes d 2018. Diabetes Care 41(Supplement 1): S1-S2, 2018.
- 98. Bode BW, Garg SK. The emerging role of adjunctive noninsulin antihyperglycemic therapy in the management of type 1 diabetes. Endocr Pract Feb; 22(2): 220-30, 2016.
- 99. Hughes DS, Narendran P. Alpha cell function in type 1 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 14: 45-51, 2014.
- 100.Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. Lancet Diabetes Endocrinol 4: 766-780, 2016.
- 101. Ilkowitz JT, Katikaneni R, Cantwell M, Ramchandani N, Heptulla RA. Adjuvant liraglutide and insulin versus insulin monotherapy in the closed-loop system in type 1 diabetes: A randomized open-labeled crossover design trial. J Diabetes Sci Technol 10: 1108-14, 2016.
- 102. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther 8: 727-738, 2017.
- 103. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. Diabetes Care 39: 1702-1710, 2016.
- 104. Ahren B, Hirsch IB, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: The adjunct two randomized trial. Diabetes Care 39: 1693-1701, 2016.
- 105. Harris K, Boland C, Meade L, Battise D. Adjunctive therapy for glucose control in patients with type 1 diabetes. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther 11: 159-173, 2018.